UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1941-1942 — N° 51

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DES CANCERS DIGESTIFS PAR LA FERRISCORBORNE SODIQUE

Méthode de MM. les Professeurs F. ARLOING, A. MOREL et A. JOSSERAND

TRAVAIL DE LA CLINIQUE MÉDICALE

DU PROFESSEUR DUPÉRIÉ

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 31 Juillet 1942

PAR

Hippolyte-Pierre-Achille CONTE

CROIX DE GUERRE 1939-1940

EXTERNE DES HOPITAUX

MÉDECIN COLONIAL DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Né à Béziers (Hérault) le 8 Avril 1914

Examinateurs de la Thèse

MM. DUPÉRIÉ, professeur ..... *Président*

PAPIN, professeur .....

DAMADE, professeur ..... *Juges*

DUBARRY, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE E. DROUILLARD

PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1942

CONTE (Hippolyte-Pierre-Achille)

Contribution à l'étude du traitement des cancers digestifs par la ferriscorbone sodique. Méthode de MM. les Professeurs F. Arloing, A. Morel et A. Josserand. Travail de la clinique médicale du Professeur Dupérié, — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1942. In-8°, 104 p., fig.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1941-1942, N° 51.)

CONTE (Hippolyte-Pierre-Achille)

Contribution à l'étude du traitement des cancers digestifs par la ferriscorbone sodique. Méthode de MM. les Professeurs F. Arloing, A. Morel et A. Josserand. Travail de la clinique médicale du Professeur Dupérié, — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1942. In-8°, 104 p., fig.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1941-1942, N° 51.)

CONTE (Hippolyte-Pierre-Achille)

Contribution à l'étude du traitement des cancers digestifs par la ferriscorbone sodique. Méthode de MM. les Professeurs F. Arloing, A. Morel et A. Josserand. Travail de la clinique médicale du Professeur Dupérié, — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1942. In-8°, 104 p., fig.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1941-1942, N° 51.)

CONTE (Hippolyte-Pierre-Achille)

Contribution à l'étude du traitement des cancers digestifs par la ferriscorbone sodique. Méthode de MM. les Professeurs F. Arloing, A. Morel et A. Josserand. Travail de la clinique médicale du Professeur Dupérié, — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1942. In-8°, 104 p., fig.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1941-1942, N° 51.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536503_0035

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1941-1942 – N° 51

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DES CANCERS DIGESTIFS PAR LA FERRISCORBORNE SODIQUE

Méthode de MM. les Professeurs F. ARLOING, A. MOREL et A. JOSSERAND

TRAVAIL DE LA CLINIQUE MÉDICALE

DU PROFESSEUR DUPÉRIÉ

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 31 Juillet 1942

PAR

Hippolyte-Pierre-Achille CONTE

CROIX DE GUERRE 1939-1940

EXTERNE DES HOPITAUX

MÉDECIN COLONIAL DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Né à Béziers (Hérault) le 8 Avril 1914

Examinateurs de la Thèse

MM. DUPÉRIÉ, professeur..... *Président*

PAPIN, professeur.....

DAMADE, professeur..... } *Juges*

DUBARRY, agrégé.....

BORDEAUX

IMPRIMERIE E. DROUILLARD

PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1942

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC. — **ASSESSEUR** : M. LABAT
DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, BEILLE, CHAVANNAZ, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ABADIE

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	MAURIAC / DUPÉRIÉ
Clinique chirurgicale et gynécologique	JEANNENEY
Clinique chirurgicale	PAPIN
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DAMADE
Anatomie	VILLEMIN
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL
Hygiène	LEURET
Médecine légale et deontologie	LANDE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	RÉCHOU
Chimie	CHELLE
Botanique et matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Médecine expérimentale	AUBERTIN
Physiologie	FABRE
Clinique ophtalmologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ROCHER
Clinique médicale des maladies des enfants	N...
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF
Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	CREYX
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ

MM. LACOSTE (Histologie), PERY (Obstétrique), PERRENS (Maladies mentales), CHARRIER (Chirurgie générale), FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie	DUFOUR
Physiologie	FRANCK
Médecine générale	PIECHAUD / N... / DE GRAILLY / FONTAN / BROUSTET / DERVILLEE / SARIC / DUBARRY
Chirurgie générale	LOUBAT / MASSÉ

	MM
Chirurgie générale	DARGET / MAGENDIE / POUYANNE
Obstétrique	RIVIÈRE / MAHON
Ophtalmologie	BEAUVIEUX
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	N...
Physique médicale	N...
Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	CASTAGNOU
Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD
Pharmacie	MESNARD / GRANGER
Histoire naturelle médicale et parasitologie.	R. MANDOUL

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LOUBAT
Accouchements	RIVIERE
Puériculture	FAUGÈRE
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL
Médecine légale	DERVILLÉE
Urologie	DARGET
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI
Ophtalmologie	BEAUVIEUX

	MM.
Physique médicale et pharmaceutique	N...
Anatomie	J. BEAUVIEUX
Chimie minérale	CASTAGNOU
Botanique	GIRARD
Pharmacie galénique	MESNARD
Bactériologie	MOUREAU
Physiologie	LIARD
Chimie biologique	TAYEAU

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MÈRE, A MON PÈRE

Bien faible témoignage de mon affection et de ma profonde reconnaissance en échange des lourds sacrifices que vous vous êtes imposés pour moi.

A MA FEMME

Ma vie a changé du jour où je t'ai rencontrée et ta présence est pour moi le sûr garant d'une vie droite et heureuse. Point n'est besoin que je te dise l'étendue de mon amour.

A MES SŒURS, A MON FRÈRE

Auprès de qui j'ai trouvé toujours le plus sûr appui et la plus tendre affection.

AUX PARENTS DE MA FEMME

A SA TANTE, A SON ONCLE

A MES BEAUX-FRÈRES

A MES AMIS

A MESSIEURS LES PROFESSEURS

F. ARLOING, A. MOREL, A. JOSSERAND

PROFESSEURS

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

Je dédie ce travail qui n'est qu'un indigne reflet des travaux magnifiques qu'ils poursuivent depuis plus de treize ans.
Aurai-je su vous faire comprendre ?

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

Externe :

1936 : Monsieur le Professeur LOUBAT

1936 : Monsieur le Professeur PAPIN

1937 : Monsieur le Docteur SECOUSSE

1938 : Monsieur le Professeur DAMADE

1938 : Monsieur le Professeur MAURIAC

1939 : Monsieur le Professeur CRUCHET

1939 : Monsieur le Professeur agrégé DESPONS

Délégué aux fonctions d'interne :

1940 : Monsieur le Docteur BOISSERIE-LACROIX *(in memoriam)*

1940 : Monsieur le Docteur AUGISTROU

1941 : Monsieur le Professeur agrégé FONTAN

1941 : Monsieur le Professeur BONNIN

1942 : Monsieur le Professeur agrégé BEAUVIEUX

1942 : Monsieur le Docteur PESME

A MONSIEUR LE DOCTEUR SECOUSSE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

MÉDECIN CHEF DE SERVICE AU SANATORIUM XAVIER-ARNOZAN

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

Un an passé dans votre service m'a permis d'apprécier toutes vos qualités d'esprit et de cœur. J'ai retiré de votre enseignement si clair l'essentiel de ma formation pratique. Vous m'avez toujours témoigné la plus bienveillante compréhension. Croyez à toute ma reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. CHAVANNAZ

PROFESSEUR HONORAIRE

CORRESPONDANT NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Nous le remercions profondément de l'accueil bienveillant et si compréhensif qu'il nous a réservé.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. DUBARRY

Vous avez bien voulu me confier l'étude d'un travail qui vous est cher et vous n'avez ménagé ni votre peine, ni votre temps pour m'aider à le mener à bonne fin. Dans une période difficile de ma vie, j'ai pu apprécier toutes vos qualités de cœur. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DAMADE

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

ET MICROSCOPIE CLINIQUE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

MÉDAILLE D'ARGENT DES ÉPIDÉMIES

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER D'ACADÉMIE

Nous avons retiré de son enseignement si précieux nos plus solides connaissances. Nous lui en exprimons ici notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. PAPIN

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE
CHIRURGIEN DE L'HÔPITAL SAINT-ANDRÉ
MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE CHIRURGIE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qui toujours fit preuve de la plus grande bienveillance à notre égard.
Hommage de respectueuse admiration.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPÉRIÉ

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
MÉDECIN DES HÔPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qui a bien voulu nous faire confiance en nous permettant d'exposer un travail auquel il s'est attaché.
En le remerciant du bienveillant accueil qu'il nous a réservé et du grand honneur qu'il nous fait en acceptant de présider notre thèse, nous le prions de trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre vive gratitude.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DES CANCERS DIGESTIFS
PAR LA
FERRISCORBONE SODIQUE

Méthode de MM. les Professeurs F. ARLOING, A. MOREL et A. JOSSERAND

INTRODUCTION

En 1929, MM. les Professeurs F. Arloing, A. Morel et A. Josserand entreprenaient, dans les laboratoires de Médecine Expérimentale et de Chimie biologique de la Faculté de Médecine de Lyon, une longue série de recherches sur le cancer et son évolution biologique.

Ils observent, dès les premiers mois, le rôle frénateur des extraits de surrénales sur l'évolution des cancers greffés de la souris blanche. Et ce sera pour eux une précieuse base de départ vers des recherches de plus en plus fructueuses.

Un peu plus tard, ils notent l'action antitumorale beaucoup plus nette des protéines surrénaliennes précipitées par le perchlorure de fer. Ils se demandent alors si cette action des précipités surrénaliens n'est pas due, en réalité, à la présence sous forme de combinaisons complexes, de l'acide ascorbique qui y est normalement contenu.

Leur hypothèse s'avérera exacte, bien que l'acide ascorbique, employé à l'état pur, ait montré une action favorisante sur l'évolution des greffes néoplasiques.

Et c'est patiemment, par étapes prudentes, qu'ils arrive-

ront à la création de complexes indubitablement frénateurs du processus cancéreux, complexes dérivés de l'acide ascorbique et comportant du fer associé à d'autres métaux, complexes stables et dépourvus de toute toxicité, qu'ils dénommeront : ferriscorbones.

L'expérimentation, tant au laboratoire qu'en clinique depuis plusieurs années déjà, leur a permis d'obtenir des résultats extrêmement encourageants.

Si bien que le Professeur Arloing était en droit, le 29 janvier 1942, d'écrire au Professeur agrégé Dubarry : « La ferriscorbone, sans avoir une action spécifique sur le cancer, exerce pourtant une action frénatrice sur son évolution et même parfois peut-être une action plus importante... ».

Malgré la réserve voulue des auteurs lyonnais qui écrivaient encore tout récemment que : « malgré tous leurs efforts, ils n'ont pu atteindre sur tout le front de leurs recherches la ligne où se cache la certitude scientifique... », n'est-ce pas là une lueur d'espoir, dans l'atroce impuissance où nous nous débattons devant ce mal, lueur d'espoir que nous voudrions ne pas laisser s'éteindre dans un scepticisme stérile ?

N'est-ce pas le Professeur Papin qui soulignait, en avant-propos des leçons sur le cancer gastrique faites en février 1939 dans son service de Clinique chirurgicale : « Une opération pour cancer de l'estomac n'enthousiasm personne. Le chirurgien qui l'entreprend sait de quelle mortalité elle est grevée. Le médecin hésite à la conseiller; si par chance le malade guérit, combien de temps le restera-t-il ? Quand on songe que ce cancer est le plus fréquent de tous, il est difficile de rester indifférent. En attendant que des thérapeutiques nouvelles se fassent jour, ou que des chercheurs trouvent la guérison dans une voie peut-être très différente de celles qui nous sont familières, le mieux est encore de bien connaître le cancer gastrique pour le dépister plus précocement. »

Cette attente, nous espérons qu'elle ne sera pas déçue; et

peut-être qu'un de ces complexes, que les auteurs lyonnais ne cessent de perfectionner depuis plus de treize ans, nous donnera cette arme sans laquelle, tôt ou tard, l'euthanasie reste notre ultime thérapeutique.

Aussi comprend-on l'enthousiasme avec lequel, dès 1938, M. le Professeur agrégé Dubarry a entrepris l'étude clinique des ferriscorbones dans le cadre des néoplasies digestives.

Il a bien voulu nous associer à ses travaux. Nous le prions de trouver ici l'expression de notre gratitude.

Nous tenons à remercier de leur extrême bienveillance MM. les Professeurs F. Arloing, A. Morel et A. Josserand. Ils nous ont non seulement largement approvisionné en ampoules de ferriscorbones pour nos essais, mais encore ils ont bien voulu nous conseiller par correspondance à propos de divers malades traités.

PLAN

Que sont les ferriscorbones ?

Quel est leur mode d'action ?

Que peut-on attendre de leur emploi ?

Voilà les points que nous nous efforcerons de mettre en évidence au cours de ce travail, à la lumière des résultats que nous avons pu obtenir dans le cadre des cancers digestifs.

Nous adopterons le plan suivant :

CHAPITRE PREMIER. — LA FERRISCORBONE SODIQUE

où, nous excusant de notre brièveté devant l'énorme matière que représentent plus de treize années de recherches passionément poursuivies par les auteurs lyonnais, nons nous efforcerons d'exposer :

I. — *La chimie des ferriscorbones.*

— L'historique des recherches, des tâtonnements sur l'action des extraits surrénaliens : *période surrénalienne* jusqu'au stade des dérivés ascorbiques;

— Puis les études chimiques, *période ascorbique*, qui ont conduit à la découverte du principe de préparation du complexe stable actuel,

— *la ferriscorbone sodique.*

II. — *La biologie des ferriscorbones*

où nous essayerons de faire le point de l'état actuel :

— Des recherches touchant le mécanisme biolo-

gique d'action probable du complexe et plus particulièrement les points touchant *protéolyse et cancer;*

— Puis des résultats obtenus en clinique tant du point de vue de l'*action biologique générale* que du point de vue qui nous intéresse plus particulièrement de l'*action sur les cancers digestifs.*

III. — *Les indications cliniques*
que nous rangerons avec les auteurs lyonnais sous deux grandes rubriques :

— *Traitement préparatoire* à une intervention chirurgicale, à l'action des agents physiques;

— *Traitement palliatif.*

IV. — *Les contre-indications.*

V. — *La conduite du traitement*
dont il nous paraît indispensable de préciser certains détails de technique.

Chapitre II
qui sera réservé à l'Exposé de nos résultats cliniques que nous passerons en revue dans le cadre des :

— Cancers de l'œsophage;

— Cancers de l'estomac, que nous rangerons sous trois rubriques :

Amélioration nulle;
Amélioration nette mais temporaire;
Amélioration nette et plus durable.

— Cancers du colon et du rectum.

Dont nous ferons au fur et à mesure l'étude critique et que suivront quelques

— Considérations générales.

Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

LES FERRISCORBONES

I. — CHIMIE DES FERRISCORBONES

A. — Période surrénalienne

L'évocation des titres des publications successives des auteurs lyonnais de 1929 à 1935 est éloquente. Aussi pensons-nous qu'elle suffira à bien mettre en relief la filiation des idées qui a conduit à la découverte du principe de base des produits actuels.

Février 1929. — Recherches sur l'action du *corps thyroïde* du lapin normal ou préparé sur l'évolution de l'épithélioma expérimental de la souris blanche.

Mars 1929. — Modifications évolutives de l'épithélioma expérimental de la souris par *greffes de surrénales* provenant de lapins préparés avec ce même épithélioma.

Juillet 1929. — Modifications évolutives de l'épithélioma expérimental de la souris, par *injection d'extraits glycérinés de surrénales* provenant de lapins préparés.

Janvier 1930. — Corticosurrénale et cancer expérimental.

Mars 1930. — Association de *sels de fer* aux extraits de surrénales préparés dans le traitement du cancer expérimental de la souris.

Avril 1930. — Recherches sur le traitement du cancer

expérimental de la souris par la corticosurrénale d'animaux préparés contre ce néo. *Essais cliniques.*

Juillet 1930. — Etude de l'action d'extraits de surrénales normales ou préparées sur l'épithélioma expérimental de la souris.

Janvier 1932. — Propriétés antitumorales d'extraits de surrénale vis-à-vis de l'épithélioma expérimental de la souris.

Janvier 1933. — Nouvelles recherches sur les propriétés antitumorales d'extraits de surrénale vis-à-vis de l'épithélioma expérimental de la souris.

Octobre 1933. — Absence de propriétés antitumorales vis-à-vis de l'épithélioma expérimental de la souris, par injection d'adrénaline ou de quelques-uns de ses dérivés quinoniques d'oxydation.

L'énoncé des titres de ces travaux nous montre :

— Que les auteurs se sont d'abord orientés vers l'action spécifique d'extraits surrénaliens (les seuls qu'ils aient trouvés actifs) prélevés sur des animaux préparés avec le cancer greffé, et qu'ils ont abandonné cette idée dès 1932;

— Qu'ils ont ensuite constaté (mars 1930) que l'action antitumorale était plus nette et plus constante, s'ils utilisaient les protéines surrénaliennes précipitées par le perchlorure de fer;

— Mais que, malgré de très nombreuses expériences, ils n'ont pu isoler un produit régulièrement actif et que leurs recherches sont restées négatives quant à l'action de protéines plus ou moins dégradées, du glutathion, du complexe fer-adrénaline.

B. — Période ascorbique

Mais c'est à cette époque que Szent Györgyi découvre la présence d'acide ascorbique dans les surrénales, ce qui amène les auteurs lyonnais à penser que l'activité de leurs extraits étaient peut-être liée à la formation d'un complexe

fer/acide ascorbique. Pour cela, il fallait admettre que ce complexe se formait au sein des extraits de surrénale en présence de perchlorure de fer et que la précipitation des protéines entraînait la substance résultant de cette réaction chimique.

Et c'est en octobre 1933 un article signalant les effets vis-à-vis du cancer expérimental, d'un produit d'action du chlorure ferrique sur les sels de l'acide ascorbique.

L'apparition sur le marché d'acide ascorbique synthétique simplifiera les efforts des auteurs lyonnais obligés jusque-là à extraire eux-mêmes leur acide ascorbique de glandes prélevées aux abattoirs.

Ils constatent alors la réaction violette fer-acide ascorbique déjà mentionnée par d'autres auteurs, mais il n'existait pas de technique d'isolement du produit formé. Ils créent cette technique et obtiennent le corps à l'état solide.

Un obstacle surgit : dissoute et abandonnée dans l'eau, cette substance s'altère en quelques minutes. De nouvelles recherches montrent que sa stabilité augmente au contact des protéines du sérum. De plus, mélangée au sang, elle ne produit aucune coagulation, semblant, au contraire, s'y opposer dans une certaine mesure.

Ce sont ces constatations qui feront adopter l'injection intraveineuse d'une solution préparée extemporanément.

Mais, si l'emploi de ce complexe sur l'animal, puis sur l'homme montrait une action frénatrice de l'évolution des tumeurs, il n'en était pas de même pour l'acide ascorbique, qui semblait, au contraire, exalter expérimentalement l'accroissement des greffes cancéreuses.

Il était donc nécessaire de corriger et d'inverser l'action de ce corps par des modifications chimiques opportunes. Et c'est de ces modifications, progressivement établies, que sortiront les complexes que nous utilisons actuellement.

C. — La ferriscorbone sodique

On désigne, en chimie, sous le nom de complexes organo-métalliques des combinaisons où un métal, grâce à sa liaison avec certains groupements constitutifs d'une substance organique, y acquiert la propriété de n'être plus ionisable, ce qui entraîne sa dissimulation vis-à-vis de ses réactifs habituels et le différencie des combinaisons salines.

On connaît, en particulier, de nombreux complexes organo-métalliques dérivant de l'action d'éléments minéraux sur des corps à fonction énolique, fonction que de nombreux travaux ont contribué à mettre en évidence dans la molécule d'acide ascorbique.

Et c'est à partir de cet acide ascorbique que furent préparés, dès 1934, les premiers complexes dérivés ferroso-ferriques sodés, où l'action oxydante des oxydes métalliques se trouvait associée au rôle resté partiellement réducteur du support organique.

Ce support était compliqué, formé d'un reste d'acide ascorbique non transformé et de son premier produit d'oxydation, acide déhydro-ascorbique.

Au contact du sel sodique de ces corps organiques, l'oxyde ferroso-ferrique acquiert la propriété de se solubiliser et de se dissimuler, c'est-à-dire de ne plus subir de double décomposition ionisante par les solutions salines usuelles, donc celle de pouvoir être injecté à l'état soluble, tout en restant actif dans les phénomènes d'oxydo-réduction.

Des recherches très poussées permettront de confirmer la propriété qu'acquiert l'acide ascorbique, en présence de sels de fer, d'activer *in vitro* les cathepsines (ferments protéolytiques intra-organiques), propriété mise en évidence par Von Euler et Karrer et que MM. Arloing, Morel et Josserand étendent aux ferments tumoraux.

Ultérieurement d'autres travaux montreront :

1° Que des métaux autres que le fer peuvent être incor-

porés dans les complexes ascorbiques (Cu, Pb, Ba, Mg, etc.), mais qu'ils ne présentent aucun avantage du point de vue de l'efficacité thérapeutique.

2° Que la proportion d'acide ascorbique non transformé contenue dans le support organique était plutôt nuisible, puisque l'acide ascorbique intraveineux favorise l'évolution des néoplasies.

3° Que ce support organique étant en équilibre instable, les complexes avaient une durée de conservation insuffisante pour être utilisés pratiquement au loin.

Pour les stabiliser et les débarrasser complètement de l'acide ascorbique sous sa forme réductrice bienolique, les auteurs lyonnais partiront de son premier produit d'oxydation, l'acide déhydro-ascorbique, préparé systématiquement à part.

Le complexe obtenu est alors ferrico-sodique, c'est-à-dire entièrement ferrique et non plus ferroso-ferrique. Et si, de ce fait, il était moins actif, il avait, par contre, l'avantage de ne pas produire les œdèmes péritumoraux secondaires que provoquait la présence de la forme réductrice de l'acide ascorbique.

Des résultats assez nettement favorables sur certaines tumeurs, à siège gastrique en particulier, sont publiés en février 1936.

Mais l'acide déhydro-ascorbique était encore partiellement réversible, d'où certains inconvénients. Pour les éviter les auteurs lyonnais en arrivent à modifier la fonction réductrice qui restait à l'acide déhydro-ascorbique en utilisant directement l'acide déhydro-ascorbique à noyau lactonique ouvert, ou acide 2-3 dicéto-gulonique, corps absolument irréversible, même dans un milieu exagérément réducteur comme l'est le terrain cancéreux.

Partant de sa solution aqueuse saturée avec du bicarbonate de soude, ils parviennent à préparer des sels complexes ferrico-sodiques qui, en suivant des techniques actuellement bien mises au point, présentent l'avantage

d'être ferrico-ferriques, et aussi d'être d'une stabilité suffisante pour pouvoir se conserver en ampoules scellées sous azote à l'abri de la lumière et de la chaleur pendant plusieurs mois.

Parmi ces complexes, les auteurs lyonnais ont fait choix de celui qui, du point de vue efficacité, leur a paru le plus avantageux : c'est la ferriscorbone sodique que nous utilisons en clinique.

Bornons-nous à signaler en terminant que les auteurs n'ont pas arrêté là leurs recherches chimiques si fructueuses. Ils ont pu, tout récemment, mettre au point un nouveau complexe, la ferriscorbone AC 22, qui leur a paru donner des résultats sensiblement accrus. Des difficultés de conservation, qu'ils travaillent à éliminer, nous en ont interdit l'essai.

II. — BIOLOGIE DES FERRISCORBONES

Dans le préambule de leur mémoire du 5 décembre 1941, MM. les Professeurs A. Morel, F. Arloing, A. Josserand et A. Badinaud exposent « comment ils pensent que l'on peut interprêter le mécanisme d'action des ferriscorbones ».

Par ailleurs, le Professeur F. Arloing écrivait lui-même dans une lettre adressée en janvier 1942 à M. le Professeur agrégé Dubarry qui a bien voulu nous la communiquer :

« Nous venons de publier un travail sur son mode d'action probable, car malgré nos efforts nous n'avons pu atteindre sur tout le front de nos recherches la ligne où se cache la certitude scientifique... »

Nous insistons à dessein, nous-même, sur ce caractère de probabilité que soulignent les auteurs lyonnais, ne voulant pas ajouter à l'inévitable trahison que comporte toute adaptation l'impression de certitude qu'ont su nous communiquer les mémoires si substantiels que nous avons étudiés.

De l'ensemble de leurs travaux, MM. les Professeurs Arloing, Morel et Josserand ont pu conclure que : « Dans le cancer, l'activation pathologique de la protéolyse par certains produits de celle-ci, dont font partie les tréphones de Carrel (qui sont des substances donatrices d'hydrogène ou réductrices), peut être combattue *in vivo* par les ferriscorbones dont l'action inhibitrice vis-à-vis des cathepsines est constatable *in vitro.* »

Cette notion biochimique essentielle est la base même des applications de la ferriscorbone sodique.

Nous aurons donc tout d'abord à considérer les rapports de :

A. — *Protéolyse et cancer* à la lumière de :

a) Données cliniques;

b) Données expérimentales.

B. — *Action clinique des ferriscorbones :*

a) Action biologique générale

1° Sur les cellules néoplasiques;

2° Sur les phénomènes périnéoplasiques et l'état général;

b) Action sur les cancers digestifs :

1° Tumeurs de l'œsophage;

2° Tumeurs de l'estomac;

3° Tumeurs du colon et du rectum.

A. — Protéolyse et cancer

Ce que l'on sait des actions diastasiques endocellulaires normales permet de les supposer déviées dans les processus cancéreux.

Et les auteurs lyonnais, au cours de leurs recherches, ont été amenés à étudier ces déviations.

Ils ont pu en déduire que :

— D'une part, elles concourent au mode chimique particulier de fonctionnement de la cellule cancéreuse, dont Warburg a prouvé qu'il entrait dans les processus d'anaérobiose;

— D'autre part, elles aboutissent à la formation et à la destruction de masses organiques qui ne pourraient se faire sans actions fermentaires corrélatives.

La biochimie moderne permet d'envisager le rôle d'un certain nombre de diastases dans le développement du cancer. Les auteurs lyonnais se sont attachés surtout à étudier l'action des ferments protéolytiques endocellulaires que Willstaetter avait dénommés cathepsines (1928).

Des études biochimiques très poussées menées à ce sujet par nombre d'auteurs, parmi lesquels Waldschmidt-Leitz, Willstaetter et Bamann, Von Euler et Karrer, ont montré que ces diastases devenaient plus actives en présence de corps réducteurs (donateurs d'hydrogène), parmi lesquels

l'acide sulfhydrique, ses dérivés organiques, l'acide cyanhydrique.

Et ce sont Von Euler et Karrer qui ont ajouté à la liste de ces activateurs l'acide ascorbique, substance réductrice elle aussi. Ils ont admis l'hypothèse, dont la valeur est à prendre en considération, étant donné la personnalité scientifique de ces deux récents titulaires du prix Nobel de chimie, que l'acide ascorbique agit en modifiant le potentiel oxydo-réducteur du milieu où se passe l'action protéolytique.

Des recherches personnelles ont permis aux auteurs lyonnais de constater expérimentalement, sur des animaux, que l'hydrogène sulfuré inhalé et l'acide ascorbique injecté par voie intraveineuse sont des activateurs de l'autodigestion et de la dissémination des tumeurs greffées, preuve *in vivo* de l'activation des phénomènes diastasiques protéolytiques au niveau de la tumeur greffée.

En effet, qu'est-ce qui aggrave le pronostic d'un cancer spontané ?

C'est souvent, font remarquer les auteurs lyonnais :

1° L'apparition d'*œdèmes péritumoraux* dont la présence, outre qu'elle coïncide fréquemment avec une marche rapide vers l'issue fatale, est génératrice de compressions, de douleurs et d'infections microbiennes, qui trouvent dans ces humeurs interstitielles des bouillons de culture tout préparés;

2° L'apparition de *corrosions* qui vont conduire à des hémorragies lorsqu'elles s'étendent à des régions vascularisées.

Et c'est parce que cet ensemble leur parut pouvoir être rattaché à une activation des ferments protéolytiques endocellulaires, tant de ceux du tissu qui porte la tumeur que de ceux de la tumeur elle-même, que les auteurs entreprirent l'étude serrée de ces phénomènes.

a) Données cliniques

Dans le processus d'extension d'un néoplasme, il faut considérer deux facteurs :

— D'abord la croissance de la cellule cancéreuse elle-même, processus de synhèse;

— Ensuite la destruction des tissus sains adjacents.

Et les auteurs lyonnais de constater que si le premier facteur surtout a attiré l'attention, le second a été beaucoup moins étudié. Il est pourtant du plus grand intérêt, notent-ils, de chercher à comprendre ce qui se passe à la périphérie des tumeurs.

Il est de notion courante en clinique que, tandis que les tumeurs bénignes s'accroissent lentement en refoulant les tissus adjacents, les tumeurs malignes, par contre, sont d'autant plus corrosives et infiltrantes que leur évolution est plus rapide.

Ainsi, après exérèse d'une tumeur du sein, l'on peut voir se développer, chez certaines malades, des nodosités à développement lent, qui restent sous-cutanées, repoussant la peau saine sans l'ulcérer, alors que chez d'autres l'infiltration cutanée se fait très précocement sans que la masse sous-jacente ait le temps de faire saillie en surface.

Et les radiothérapeutes connaissent bien les manifestations cliniques variées qui peuvent se produire parfois au cours de ce dernier type d'évolution :

— Brusques poussées, soit d'infiltrats durs, soit d'œdèmes mous, les uns périfocaux, les autres à distance;

— Adénopathies d'apparition brusque;

— Périodes fébriles indépendantes de tout facteur infectieux surajouté.

On peut les observer sur divers types de tumeurs, aussi bien après un traitement par les agents physiques qu'au cours d'un traitement chimiothérapique ou même qu'en dehors de toute thérapeutique.

Et l'apparition brusque de ces ramollissements, de ces œdèmes, de ces lymphangites, de ces adénopathies fait penser à la fois, remarquent les auteurs lyonnais :

— Soit, par leur soudaineté, à un processus de sensibilisation analogue à une sorte de phénomène d'Arthus;

— Soit, par leur allure, à un processus diastasique entraînant la liquéfaction partielle des éléments tumoraux;

Phénomènes qui mettraient en évidence, dans les deux hypothèses, l'apparition brusque, répétée, des protéines libérées par la lyse des éléments tissulaires.

Et si, dans un certain nombre de cas où il s'agit de tumeurs ouvertes, il peut se surajouter une infection qui explique l'heureuse action des sulfamidés, il n'en est pas toujours ainsi. En effet, on peut observer cette allure inflammatoire dans des tumeurs à marche rapide où l'infection secondaire n'est certainement pas en cause, entre autres :

— Des tumeurs mammaires, d'évolution rapide, d'allure inflammatoire, dénommées de ce fait mastites carcinomateuses;

— Des tumeurs buccopharyngées, dans lesquelles, si l'on rencontre fréquemment des phénomènes infectieux intenses, on observe parfois des manifestations d'allure inflammatoire qui paraissent tout autre chose qu'une infection surajoutée.

C'est là ce qui incite MM. les Professeurs Arloing, Morel et Josserand à penser, entre autres interprétations possibles, qu'il s'agit d'actions fermentaires plutôt que de manifestations dues à la présence d'un virus filtrable. Ces phénomènes diastasiques, d'intensité variable, seraient produits par la cellule cancéreuse elle-même, qui formerait ainsi, aux dépens des tissus adjacents, des substances susceptibles d'assurer sa nutrition et partant sa multiplication.

Mais, ajoutent les auteurs, il est possible, suivant le type et le siège de la tumeur pseudo-inflammatoire, que l'on ait affaire, tantôt à un virus filtrable, tantôt à des phénomènes

fermentaires, et leur conviction est, de plus en plus, qu'il n'y a pas une, mais plusieurs pathogénies des cancers. L'inflammation de jadis ne s'est-elle pas scindée, en clinique, en de multiples affections rattachées chacune à un germe spécifique ? Il n'est pas illogique de penser qu'il en soit de même pour les cancers.

b) Données expérimentales

L'exposé de ces notions cliniques nous a bien montré l'intérêt qu'attachent les auteurs lyonnais aux phénomènes de protéolyse endocellulaire, tant pour expliquer leurs constatations cliniques que pour essayer de découvrir, et c'est là leur but, des substances capables d'en modifier la marche dans un sens favorable.

Et ici, les découvertes d'Alexis Carrel prennent une très grande importance. N'a-t-il pas établi, en effet :

— *Que les substances capables d'activer* in vitro *la croissance et la multiplication des cellules, substances qu'il a découvertes et dénommées tréphones, sont de nature protidique;*

— *Que ces tréphones seraient le produit de l'hydrolyse de certaines protéines;*

Ce qui revient à dire que *la croissance et la multiplication des cellules normales sont fonction de l'action sur les principes qui servent à sa nutrition, d'éléments de nature protidique, les tréphones, produits de l'hydrolyse, vraisemblablement diastasique, de protéines tissulaires.*

Et il apparaît clairement que les phénomènes de protéolyse diastasique, en donnant naissance à des polypeptides et à des amino-acides, jouent ainsi un rôle de première importance dans les processus chimiques qui conditionnent le développement des cancers.

Il est aujourd'hui classique de qualifier de « facteurs indispensables à la croissance des jeunes organismes » des

polypeptides alimentaires renfermant certains amino-acides actuellement assez bien définis.

De même, pensent les auteurs lyonnais, le temps n'est pas loin où il sera également classique de considérer *les polypeptides résultant chez les cancéreux des particularités de l'activation des cathepsines, comme des facteurs essentiels de la croissance des tumeurs.*

Que deviennent ces polypeptides, issus de la déviation cancéreuse de l'activité des cathepsines ? Deux possibilités :

— Ou bien, le cancéreux les conserve dans ses œdèmes péritumoraux où, par un cercle vicieux, ils activent par leur présence les processus chimiques qui leur ont donné naissance;

— Ou bien le cancéreux les déverse dans son sang.

Des recherches particulières ont permis aux auteurs lyonnais de mettre en évidence *une polypeptidémie plus élevée chez le cancéreux* que chez le sujet normal, ainsi que divers auteurs l'avaient par ailleurs constaté.

De même, lorsqu'un traitement donne des résultats favorables, qu'il s'agisse de curie, de rœntgenthérapie ou de chimiothérapie, on voit ces polypeptides passer en quantités encore plus importantes dans le sang d'où ils seront, soit éliminés par les urines, soit détruits dans l'organisme.

Il est donc intéressant de rechercher chez les cancéreux quelle est la nature des activateurs des cathepsines qui peuvent conduire à des déviations quantitatives et qualitatives de la lyse des protéines.

Les activateurs connus, avons-nous noté plus haut, sont tous des *réducteurs,* encore mal précisés d'ailleurs, et dont l'abondance particulière a été signalée par nombre d'auteurs.

Et nous avons vu les auteurs lyonnais augmenter eux-mêmes le nombre de ces substances réductives définies, capables d'activer cette action des cathepsines *tant qu'elles possèdent encore dans leur constitution quelque possibilité*

de céder de l'hydrogène plus ou moins facilement, c'est-à-dire d'agir comme réducteurs.

D'où *l'hypothèse de travail que pour agir sur les éléments des processus de croissance cancéreuse, il était nécessaire de créer et d'utiliser des substances capables d'absorber facilement de l'hydrogène, c'est-à-dire des oxydants.*

On pourrait alors, semble-t-il, grâce à ces substances, arriver à inhiber les phénomènes protéolytiques et même à inverser l'action des cathepsines chez les cancéreux.

Depuis plusieurs années, divers biochimistes étrangers avaient envisagé la possibilité de cette inversion. Ils avaient notamment établi que les actions de certaines protéinases sont *réversibles* et que *le rôle déterminant sur le sens dans lequel travaille la cathepsine (digestion ou synthèse) est joué par le potentiel d'oxydo-réduction du milieu.*

C'est ainsi que Bersin et Logemann ont étudié l'influence des agents réducteurs et des agents oxydants. Ils ont montré que, si *les agents oxydants inhibent la protéolyse diastasique, les agents réducteurs l'activent.*

Les auteurs lyonnais notent alors les constatations suivantes :

— *In vitro* ceux de leurs complexes ferrico-sodiques qui sont préparés à partir de l'acide déhydro-ascorbique à noyau lactonique ouvert sont des inhibiteurs très actifs de l'action des cathepsines, tant du foie que des tumeurs. Rappelons que l'ouverture du noyau lactonique le transforme en chaîne ouverte qui ne permet plus le retour à la forme biénolique, réductrice de l'acide ascorbique, et qu'ainsi le complexe se comporte, selon l'expression de Von Euler et Karrer, comme des péroxydes;

— *In vivo* ce sont ces mêmes substances qui, parmi toutes celles qu'ils ont préparées et essayées, présentent l'activité la plus nette dans le sens de l'asséchement des œdèmes péritumoraux et de la désinfiltration de la tumeur elle-même, c'est-à-dire dans le sens de l'inhibition de la protéolyse génératrice de ces œdèmes.

Du parallélisme de ces deux constatations, concluent MM. Arloing, Morel et Josserand, on peut déduire que *c'est principalement par une inhibition des phénomènes de protéolyse diastasique endocellulaire que la ferriscorbone sodique manifeste son action utile sur les cancers.*

Un test d'activité commode à rechercher est celui de son pouvoir inhibiteur *in vitro* sur la protéolyse par les cathepsines. C'est ce test qui a permis aux auteurs lyonnais d'avancer plus aisément dans l'étude des diverses substances oxydantes dont ils ont éprouvé l'activité.

Et il semble bien que MM. Arloing, Morel et Josserand soient en droit d'attribuer l'*activité* des complexes qu'ils étudient à la présence dans leur molécule :

— De *groupements carbonés* absorbeurs d'hydrogène;

— De l'*oxyde de fer trivalent,* oxydant.

L'étude des recherches que nous venons d'exposer nous a montré le mode d'action général des ferriscorbones et son mécanisme biologique. Nous en retiendrons que :

La cellule cancéreuse se nourrit et se développe à la faveur de la présence dans les humeurs périnéoplasiques de substances protidiques mal définies, analogues aux tréphones de Carrel;

Ces substances sont des produits de la désintégration des tissus par les diastases protéolytiques endocellulaires dont l'activité est déviée de son sens normal;

Cette déviation pathologique est accrue par l'existence dans les milieux cancéreux d'un potentiel exagérément réducteur;

L'introduction d'éléments chimiquement inverses (ferriscorbone sodique = éléments carbonés absorbeurs d'hydrogène + oxyde de fer trivalent, oxydant) est capable d'inhiber ce potentiel hyper-réducteur, donc de réduire la protéolyse et, partant, de diminuer l'infiltration périnéoplasique et les possibilités nutritives de la tumeur.

Aussi va-t-il nous paraître beaucoup moins surprenant de voir appliquer les complexes ferrico-ascorbiques à des états

pathologiques aussi différents les uns des autres que ceux que nous allons énumérer brièvement.

1° Les auteurs lyonnais insistent plus spécialement sur l'utilisation d'un complexe préparé à cet effet, la ferriscorbone magnésienne, dans les *affections du système nerveux.*

— Dans la sclérose en plaques qu'ils ont étudiée avec le Professeur Jean Lépine, le corps ferrico-magnésien provoque dans 30 % des cas environ, des améliorations qu'il n'est pas possible de confondre avec les rémissions spontanées d'une affection aussi capricieuse dans son évolution. Ces améliorations pourraient en imposer pour une guérison si l'on ne voyait l'effet favorable cesser en même temps que s'éloigne le traitement.

Ces améliorations caractéristiques, à côté de succès partiels ou d'échecs complets, ont conduit les auteurs lyonnais avec le Professeur Jean Lépine à considérer que l'allure anatomo-clinique si nettement individualisée dans cette maladie ne correspond pas forcément à une cause unique, mais au contraire à des étiologies multiples. S'il en était ainsi, il serait possible que les cas améliorés correspondent précisément à une étiologie spéciale. La biochimiothérapie prendrait alors ici la signification d'un traitement d'épreuve.

Ces travaux ont été provoqués par l'hypothèse émise par le Professeur Jean Lépine que les lésions de la sclérose en plaques peuvent se rattacher à des modifications pathologiques des actions diastasiques nourricières du système nerveux, et la ferriscorbone magnésienne a été créée pour lutter contre les phénomènes d'estérolyse par les lipases et les phosphatases dont l'action serait déviée pathologiqement dans le sens d'une hyper-réduction.

— Dans la maladie de Parkinson, l'efficacité du complexe magnésien est moins nette. On observe pourtant la sédation de certains troubles.

2° L'*acétonurie diabétique* qui se rattache à des altérations de l'oxydation intra-organique des acides gras et de

certains amino-acides (Dakin) disparaît expérimentalement par les injections intraveineuses de ferriscorbone sodique.

3° Dans les *infiltrations tissulaires* conditionnées par l'accumulation de déchets organiques souvent mal définis et avides d'eau, la ferriscorbone agissant sur la production de certains de ces corps hydrophiles peut entraîner alors la disparition des œdèmes, et de même de quelques cas de sclérodermie.

4° Enfin, dans le *rhumatisme déformant* ou ankylosant d'origine goutteuse, la ferriscorbone sodique apporte quelques améliorations aux douleurs et à l'impotence.

Mais nous n'insisterons pas davantage sur ces notions qui débordent par trop le cadre fixé à notre travail.

B. — Action clinique de la ferriscorbone sodique

a) Action biologique générale

L'expérimentation nous a montré que l'on pouvait considérer l'action des ferriscorbones sur les tumeurs comme un cas particulier d'une action très générale de désinfiltration périfocale.

Et les particularités même du tissu cancéreux permettent de considérer deux points très importants pour tout essai de thérapeutique biologique :

— D'une part, en raison de leur formation récente, les cellules néoplasiques filles sont très fragiles, ce qui les rend d'autant plus sensibles à des actions chimiques d'ordres très divers qui peuvent aboutir à une lyse plus ou moins accentuée et à une régression partielle et temporaire de la tumeur;

— D'autre part, le néoplasme est entouré d'une zone d'éléments périfocaux plus ou moins importante, stroma-réaction, œdème, éléments infectieux surajoutés, l'action

sur les œdèmes et l'infection pouvant s'opérer indépendamment de celle qui s'exerce ou non sur les cellules néoplasiques elles-mêmes.

1° *Action sur les cellules néoplasiques*

Pour n'avancer que des faits absolument certains, soulignent les auteurs lyonnais, il paraît sage de considérer actuellement la thérapeutique par les ferriscorbones, non pas comme un traitement pratique du cancer en lui-même, mais comme une méthode adjuvante souvent très utile destinée à agir sur les éléments périnéoplasiques.

Cependant ils n'excluent pas théoriquement, dans certains cas, la probabilité d'une action directe sur les éléments fragiles du tissu cancéreux propre. Ils ont pu observer, comme nous-même d'ailleurs, des réductions de volume d'une tumeur nettement plus marquée que ne l'aurait comporté la disparition du seul élément inflammatoire péritumoral.

D'autre part, au cours d'une série de recherches, les auteurs lyonnais ont pu constater pendant le traitement par la ferriscorbone une augmentation importante du taux des polypeptides du sang, ce qui témoigne vraisemblablement d'une destruction tissulaire concomitante.

Aussi, pour éclairer le fonds de sa pensée, le Professeur Arloing écrivait récemment au Professeur agrégé Dubarry que :

« Pour expliquer le ralentissement souvent très marqué du développement de la tumeur, ils pensaient que le pouvoir désinfiltrant du complexe qui « assèche » relativement la masse néoplasique et les tissus voisins en fait disparaître le suc qui l'infiltre, suc qu'elle élabore par une protéolyse pathologiquement modifiée tant au point de vue qualitatif que du point de vue quantitatif, suc riche en tréphones, substances nutritives pour la cellule cancéreuse... »

Et plus loin, cette note que nous transcrivons intégralement, qui concerne plus particulièrement les cancers gastriques :

« ...et si l'on admet notre hypothèse de l'action exercée par la ferriscorbone sur les ferments (action démontrée *in vitro*), on constate un pouvoir plus ou moins marqué sur sur les néos gastriques suivant leur topographie. Ainsi, nous semblons n'agir que faiblement sur les néos du pylore, mais si la tumeur s'est développée dans une zone de la muqueuse où les cellules sécrétives (HCl et pepsine) l'emportent sur les glandes à mucus, l'action est alors très accusée... »

N'y a-t-il pas là matière à de grands espoirs dans une action qui semble, dans ce cas précis, nettement élective ?

2° *Action sur les phénomènes périnéoplasiques et l'état général*

Les phénomènes périnéoplasiques sont surtout faits, en dehors des réactions cellulaires, d'infection et d'œdèmes périfocaux.

Et sur ces éléments l'action de la ferriscorbone est précoce et rapide, permettant d'obtenir :

— Une détersion plus ou moins accentuée des ulcérations néoplasiques;

— Une diminution considérable des phénomènes inflammatoires;

— La rétrocession des infiltrats péricancéreux.

Il en résulte une sédation marquée des algies de compression par des noyaux néoplasiques ou des douleurs de distension que ces œdèmes provoquent dans de très nombreux cas.

Parallèlement, l'état général des malades moins infectés, moins fébriles, moins algiques se relève. Ils reprennent de l'appétit, du poids et leur anémie semble diminuer légèrement.

A ce propos d'ailleurs, les auteurs lyonnais soulignent que

l'actuelle ferriscorbone n'a pas d'action notable sur la rénovation sanguine. Les complexes primitivement employés donnaient un coup de fouet remarquable à l'hématopoïèse en huit jours. Mais l'acide ascorbique qu'ils contenaient amenait une aggravation de la poussée néoplasique. Nous avons vu comment fut choisi le nouveau support organique de base; mais, s'il présente un pouvoir oxydant augmenté et n'a plus d'action excito-cancéreuse, il a perdu tout pouvoir sensible sur l'hématopoïèse.

b) Action sur les cancers digestifs

Nous aurions voulu pouvoir apporter une statistique complète des résultats obtenus dans le traitement des cancers digestifs par MM. les Professeurs Arloing, Morel, Josserand et par M. le Profeseur Bérard. La difficulté des communications interzones ne nous a pas permis de réunir toute la documentation voulue.

Mais nous avons eu connaissance des essais qu'ont faits, à Lyon même, MM. le Professeur Santy, Michel Ballivet et Marcel Bérard. Ces recherches ont surtout porté sur les néoplasmes de l'œsophage, avec un esprit de critique scientifique rigoureux auquel nous tenons à rendre hommage. Elles ont permis à leurs auteurs de conclure :

« Dans les cancers du tube digestif justiciables de l'exérèse chirurgicale, la ferriscorbone sodique en injections intraveineuses quotidiennes (15 à 20 injections en moyenne) constitue un traitement préopératoire fort utile du fait de son action désinfiltrante tumorale ou péritumorale. Elle exerce aussi une désinfection notable des foyers néoplasiques grâce à son pouvoir sur la flore microbienne surajoutée des tumeurs elles-mêmes ou des tissus du voisinage. De ce chef, le nombre des complications septiques postopératoires diminue considérablement.

« Le traitement préopératoire réduit notablement les

difficultés de l'intervention sur une tumeur opérable. En ce qui concerne les tumeurs à la limite de l'opérabilité ou jugées inopérables au cours d'une première exploration, la ferriscorbone est capable de rendre l'exérèse possible.

« Enfin le complexe peut être utilisé avec un succès non négligeable comme traitement palliatif dans les cancers (estomac, œsophage, rectum) jugés au-dessus des ressources de la chirurgie. »

1° *Cancers de l'œsophage*

Soit par thoracotomie exploratrice, soit par différents examens (radiographie, œsophagoscopie, thoracoscopie), MM. le Professeur Santy, Michel Ballivet et Marcel Bérard ont souvent vu les infiltrations médiastinales rendre inopérables des cancers de l'œsophage. Par contre, ils ont pu réaliser trois œsophagectomies pour cancer (deux thoraciques et une cervicale). Dans ces trois cas, leurs malades ont survécu à l'intervention et l'un de ces malades, actuellement opéré depuis un an, semble devoir bénéficier d'une guérison définitive. Dans tous les cas, ils ont utilisé le traitement par la ferriscorbone sodique, soit à titre préopératoire, soit à titre purement palliatif dans les cas inopérables.

Et voici quelles ont été leurs constatations d'après leur mémoire de décembre 1941 :

Œsophagectomies et thoracotomies exploratrices. — Premier temps : gastrectomie, quel que soit le degré des troubles de déglutition; elle met la lésion au repos et permet la suralimentation. Simultanément, injections intraveineuses de ferriscorbone sodique par séries de 12 à 20.

Grâce à cette thérapeutique, au moment de la thoracotomie, ils n'ont constaté dans aucun cas d'infection ou d'œdème péritumoral notables. Lorsqu'ils ont du battre en retraite à cause de l'extension des lésions aux organes voisins, il s'agissait uniquement, soulignent les auteurs, d'un

envahissement purement néoplasique. Et ils insistent sur le fait que, soit dans les cas d'exérèse, soit dans les cas où une large libération de l'œsophage cancéreux fut poussée assez loin sans pouvoir être terminée, laissant ainsi dans le médiastin le cancer partiellement libéré et, de ce fait, fortement dévascularisé, ils n'enregistrèrent jamais, dans les suites postopératoires, qui furent toutes favorables, d'accidents infectieux sévères, médiastinaux ou pleuraux.

Il est donc logique, concluent MM. Santy, Michel Ballivet et Marcel Bérard, à la suite de l'analyse de huit observations des malades de cette catégorie (trois opérations radicales et cinq opérations exploratrices), d'attribuer une valeur anti-infectieuse certaine au complexe ferrico-sodique. Cependant, notent-ils, « cette médication ne fut pas employée à l'exclusion de toute autre et, plus particulièrement, nous n'avons jamais osé nous dispenser d'une soigneuse préparation sulfamidée locale et générale ».

Malades non opérés. — Plus démonstratifs, à leur sens, sont les résultats obtenus dans les cas non opérés ou n'ayant subi qu'une thoracotomie exploratrice. Presque tous ces malades avaient une forte dysphagie au moment du premier examen, témoignant ainsi de l'état avancé de leur lésion. Ils ont donc bénéficié exclusivement des injections de ferriscorbone. Et les auteurs résument les résultats obtenus par le tableau suivant :

I. — Malades non opérés, traités seulement par la ferriscorbone :

Malades sans dysphagie notable au premier examen..	1
Malades dysphagiques :	
Pas d'amélioration	1
Amélioration faible	6
Amélioration notable	8
Total	16

II. — Thoracotomies exploratrices non suivies d'exérèse, mais précédées d'injection de ferriscorbone :

Pas d'amélioration	2
Amélioration faible	1
Amélioration notable	2
Total	5

où ils relèvent par exemple que les deux améliorations notables enregistrées dans la catégorie des thoracotomies exploratrices furent telles que les malades purent quitter l'hôpital avec l'illusion d'une guérison : l'un mourut cinq mois plus tard d'une broncho-pneumonie, alors qu'aucun trouble sérieux de la déglutition ne s'était encore manifesté; l'autre sept mois plus tard de l'évolution normale de son cancer, la dysphagie ne s'étant nettement manifestée que pendant le dernier mois de survie.

Et parmi les seize malades de la première catégorie, non opérés tant il était évident que l'intervention était inutile (âge, mauvais état général, dimensions et extension de la lésion aux organes voisins), ils ont pu obtenir d'intéressantes améliorations fonctionnelles par la ferriscorbone.

Et ils citent, à cet égard, l'histoire « malheureusement saisissante » de l'un de leurs malades :

Cet homme, âgé de quarante-cinq ans, solide, souffrait depuis trois mois d'une dysphagie devenue très intense. Un néoplasme de petites dimensions, mais fortement sténosant (virole de 4 centimètres de hauteur), visible à la radiographie et à la thoracoscopie, fut découvert. Le traitement radical proposé au malade fut accepté facilement du fait de l'intensité des troubles. Mais, à la fin du traitement préopératoire par la ferriscorbone, l'amélioration fonctionnelle était telle qu'il refusa avec force toute intervention. Il repartit chez lui avec l'illusion de la guérison et ne revint, dysphagique, que quatre mois plus tard, malheureusement inopérable.

2° *Cancers de l'estomac*

D'une longue série d'essais cliniques, MM. les Professeurs F. Arloing, Bérard, Morel et Josserand ont pu tirer les conclusions générales suivantes.

On peut juger de l'efficacité du traitement par la ferriscorbone :

Du point de vue local;

Du point de vue des symptômes fonctionnels et des signes généraux.

Du point de vue local :

L'action de la thérapeutique est facile à mettre en évidence quand il s'agit d'une tumeur volumineuse fixée à la paroi et facilement mesurable. Elle se manifestera par la régression du volume de la tumeur, de sa fixité, de l'infiltration et de l'infection de la paroi.

— *Action sur le volume de la tumeur.* — Dans tous les cas où il leur a été possible de faire un traitement sur des malades porteurs de tumeurs mesurables, les auteurs ont enregistré des diminutions suffisamment nettes pour être probantes, compte tenu de l'imprécision forcée de telles mensurations. Ces régressions ont atteint parfois 50 % des dimensions primitives, tant en hauteur qu'en largeur.

— *Action sur la mobilité.* — En même temps que la masse perceptible régresse, elle se libère de ses adhérences avec les plans voisins et peut être mobilisée sous la paroi abdominale.

— *Action sur l'infiltration et l'infection de la paroi gastrique,* qui a pu être constatée non seulement par des examens gastroscopiques pratiqués avant, puis en cours de traitement, mais aussi par des constatations opératoires lors de deux interventions exploratrices successives.

Du point de vue des symptômes fonctionnels et des signes généraux :

Dans une trentaine de cas, les auteurs lyonnais ont pu observer :

L'espacement, puis la cessation des vomissements;

La disparition du dégoût pour la viande;

Le retour de l'appétit;

La reprise du poids (sans que cette augmentation soit due à l'apparition d'œdèmes) ;

La diminution de l'asthénie.

De leur côté, MM. le Professeur Santy, Michel Ballivet et Marcel Bérard concluent :

Dans le domaine des cancers gastriques, l'analyse des résultats de la désinfiltration est malheureusement plus difficile car, dans les formes avec sténose pylorique, ou bien la lésion est extirpée, ou bien la chirurgie réalise une simple gastro-entéro-anastomose qui, faisant disparaître l'obstacle mécanique, ne permet plus de juger de l'action palliative du traitement ferriscorboné ultérieur.

Quant aux formes extra-orificielles, sans troubles du transit, si elles se révèlent inopérables, il est également difficile de juger de l'action palliative du traitement du fait du manque de symptômes fonctionnels. Néanmoins, concluent les auteurs, en tout état de cause, on peut affirmer qu'il y a ici comme ailleurs intérêt à soumettre de tels malades à l'action désinfiltrante du complexe.

3° *Cancers du colon et du rectum*

Ici, soulignent MM. le Professeur Santy, Michel Ballivet et Marcel Bérard, il s'agit de cancers essentiellement infectés. Il semble donc que, là plus qu'ailleurs, il y a intérêt à faire bénéficier les malades d'une cure préopératoire systématique, même si la lésion paraît d'emblée extirpable.

Lorsqu'il s'agit d'un cancer colique avec complications

occlusives, la dérivation préparatoire donne un délai suffisant pour permettre ce traitement.

Si, pour le cancer colique, il y a peu de moyens d'analyse du résultat obtenu, il est par contre facile de le juger dans le cancer du rectum.

Ici, si la lésion paraît inopérable ou limitée, c'est une indication type du traitement ferriscorboné. Un second examen peut parfois montrer que l'exérèse d'un cancer précédemment jugé inopérable est devenue possible.

Enfin, concluent MM. le Professeur Santy, Ballivet et Bérard, il faut insister ici spécialement sur le rôle anti-infectieux de cette thérapeutique d'action complexe, où la désinfiltration joue un rôle important. Elle semble diminuer sérieusement l'abondance de la flore microbienne et corrélativement les accidents septiques postopératoires, péritonéaux ou cellulitiques, qui grevaient encore notablement cette chirurgie.

III. — INDICATIONS CLINIQUES

De l'exposé que nous venons de faire découlent naturellement deux ordres de faits touchant au mode d'action du complexe :

1° D'abord un double processus local de désinfiltration :

Au niveau de la tumeur elle-même où il semble que l'assèchement des œdèmes interstitiels riches en tréphones puisse, par une sorte de suppression des apports nutritifs, amener la dégénérescence des cellules cancéreuses filles, cellules jeunes, particulièremnt fragiles;

Au niveau des adhérences externes qui fixent la tumeur à la paroi ou aux plans profonds, d'où la possibilité, dans certains cas, de pratiquer une intervention jugée impossible avant la désinfiltration.

2° Enfin, une action de désinfiltration évidente de tout l'élément inflammatoire périnéoplasique, ce qui permet d'escompter une diminution de la fréquence et de la gravité des complications septiques postopératoires.

Et l'expérimentation clinique a montré que la chimiothérapie ferriscorbonée, en particulier dans le domaine des tumeurs digestives, donne des résultats des plus intéressants par leur action :

— Sur les cancers inopérables et restant tels malgré le traitement;

— Sur les tumeurs envahissantes et fixées qui, sous son influence, deviennent opérables par résorption des adhérences et diminution de la masse tumorale.

Cette dernière possibilité thérapeutique est particulièrement à retenir.

D'où, à l'heure actuelle, deux grands chefs d'indications :

A. — *Traitement préopératoire* où nous devrons distinguer s'il s'agit d'une préparation

a) à une intervention chirurgicale;

b) à l'emploi des agents physiques.

B. — *Traitement palliatif* d'un néo inopérable.

A. — Traitement préparatoire

a) A une intervention chirurgicale

Souvent le chirurgien hésite à poser l'indication de l'exérèse d'une tumeur, parce qu'il est impossible d'évaluer exactement ce qui revient au cancer et ce qui est imputable à l'œdème et à l'infection dans l'infiltration des tissus périnéoplasiques, ce qui l'oblige à opposer plus grossièrement lésion à tissu sain.

Cette difficulté se présente tout spécialement au cours de l'évolution des cancers digestifs. L'infection secondaire dont ils sont le siège peut être considérable et il suffit, pour s'en convaincre, d'évoquer la fréquence des phlegmons périnéoplasiques, coliques et rectaux.

On peut nier l'action directe du complexe sur la cellule néoplasique elle-même; mais l'on est forcé d'admettre que la chirurgie de ces cancers bénéficie d'un important progrès lorsqu'un agent chimique se montre capable d'exercer une action désinfiltrante et décongestive sur le bloc néoplasique et la réaction périphérique.

Pratiquement, on pourra attendre d'une telle action :

— La diminution des troubles fonctionnels déterminés par une lésion sténosante;

— La diminution de l'infection latente ou apparente;

— L'amélioration de l'état général.

Nul ne contestera l'importance de cette triple amélioration pour la sécurité de l'acte opératoire et de ses suites.

Et dans les cas limites, lorsque le chirurgien hésite à intervenir, une lésion qui paraissait inopérable lors d'un premier examen radiologique ou lors d'une laparotomie exploratrice pourra, après un traitement efficace, remplir les conditions d'une exérèse correcte.

Les cas les plus intéressants sont fournis par les *cancers gastriques* dont les phénomènes inflammatoires périfocaux

diminuent de façon intense et rapide à la suite de quelques injections intraveineuses. Et l'on sait combien le pronostic postopératoire des interventions sur des néoplasies gastriques est assombri du fait même de cette infection qui favorise les complications septiques, pulmonaires ou autres.

Et les mêmes considérations sont valables pour tous les néoplasmes où l'œdème et l'infection constituent un obstacle à l'intervention.

Mais il est de toute évidence que cette action préopératoire devra être de *courte durée* pour ne pas faire perdre au malade un temps précieux avant l'acte curatif.

En conclusion, le traitement biochimique préopératoire devra se soumettre aux règles impératives suivantes :

— Il sera réservé aux cas non attaquables d'emblée par les méthodes classiques en raison de l'infection et de l'infiltration;

— Il sera de courte durée. Il est possible, en effet, de le limiter à une douzaine de jours en raison de la rapidité d'action de cette thérapeutique. Dans certains cas même, ce délai peut être encore raccourci, l'expérience ayant montré que le maximum de la désinfiltration périfocale était déjà obtenu après six à huit jours.

a) A l'action des agents physiques

L'intervention des agents physiques est très réduite en matière de cancers digestifs. Aussi, nous bornerons-nous à de très brefs commentaires :

Ici encore, ce traitement préparatoire devra être de très courte durée, pour ne pas retarder par trop l'application des rayons ou du radium.

Parfois, quand l'état général sera d'emblée gravement atteint, il pourra être utile de continuer l'emploi de la ferriscorbone, tout au long du traitement physiothérapique, pour qu'il soit mieux supporté.

Mais, une fois l'action des agents physiques suspendue,

il n'y a aucune indication à poursuivre ou à instaurer un traitement ferriscorboné. Il convient, au contraire, de laisser s'opérer la cicatrisation des lésions sans faire intervenir une action perturbatrice quelconque.

Plus tard, en cas de persistance de l'évolution ou de métastases à distance, la question se posera de façon différente et nous l'envisagerons à propos du traitement des tumeurs inopérables.

B. — Traitement palliatif

Il semble, à première vue, que toute néoplasie inopérable puisse être avantageusement soumise à une thérapeutique biochimique palliative.

La pratique journalière en cancérologie, soulignent les auteurs lyonnais, enseigne que les thérapeutiques insuffisantes du cancer ne sont pas une bonne chose, que tout traumatisme, de quelque ordre qu'il soit, chirurgical, physique ou chimique, peut augmenter la malignité tumorale. Aussi, après avoir obtenu une régression temporaire du cancer, on risquerait de le voir récidiver à une allure plus rapide, « comme s'il cherchait, pour ainsi dire, à rattraper le temps perdu au cours de son évolution ».

Mais puisque l'aggravation du mal est inexorable, puisque la mort s'ensuivra à coup sûr, n'est-ce pas un petit miracle, déjà, que de pouvoir dispenser, ne fût-ce que quelques semaines, l'illusion d'un retour à la santé ?

Disons cependant qu'il paraît souvent inopportun de risquer de réveiller le potentiel évolutif de tumeurs à marche très lente quoique progressive, constituant ce qu'on pourrait appeler des « néoplasmes fixés » ou presque.

Ces principes posés, nous grouperons les indications à une thérapeutique palliative sous les rubriques suivantes :

a) *Rapidité d'évolution*

C'est le cas du cancer épithélial rapidement évolutif des jeunes. Ici, un arrêt d'évolution même temporaire est toujours un avantage, d'autant plus que cet arrêt coïncide avec une sédation des algies et une reprise, temporaire elle aussi, de l'état général.

b) *Troubles du transit*

En présence d'un cancer de l'œsophage, la ferriscorbone pourra peut-être permettre de prolonger l'alimentation par voie buccale pendant plusieurs mois et de différer la gastrostomie. Dans certains cas, les auteurs lyonnais ont pu éviter cette intervention jusqu'à ce qu'une complication pulmonaire intercurrente vienne mettre fin à l'évolution.

En règle, il est préférable de s'abstenir en présence d'un néo pylorique, car, après la désinfiltration favorable du début, on peut observer, après un délai d'environ quinze jours, une reprise des vomissements par turgescence congestive secondaire de la tumeur, pouvant obliger alors à pratiquer une gastro-entérostomie hâtive. Mais si l'on se borne, comme l'indiquent MM. Arloing, Bérard, Morel et Josserand, à faire un traitement préopératoire de durée très courte en vue d'une intervention que l'on voudrait curative, on échappe ainsi à l'inconvénient de cette congestion seconde, probablement en relation, pensent les auteurs lyonnais, avec une action directe sur les éléments néoplasiques eux-mêmes.

Si la lésion est extra-orificielle, on pourra poursuivre la thérapeutique sans s'exposer à voir réapparaître les vomissements par sténose œdémateuse secondaire.

Dans les cancers sténosants du gros intestin, d'évolution habituellement lente, les auteurs lyonnais conseillent en principe l'abstention, ne voulant pas risquer en quelque

sorte d' « activer » une lésion d'évolution lente si l'exérèse doit en rester ultérieurement impossible.

c) *Intensité des douleurs*

La régression, ne fût-elle que temporaire, du volume de la tumeur et des œdèmes qui infiltrent les tissus adjacents amènera souvent une sédation des douleurs dues à la compression ou à l'irritation des éléments sensibles du voisinage. Cette amélioration permettra d'obtenir un relèvement de l'état général et une meilleure défense de l'organisme, susceptible d'éviter une aggravation de l'évolution à la faveur de l'action déprimante des douleurs.

Cette sédation peut durer quelques mois, et petit à petit on assistera à la reprise de l'évolution. Mais peut-être, pensent les auteurs lyonnais, pendant cette période où l'état général s'est amélioré, le malade sera-t-il en état de supporter un traitement physiothérapique si la localisation de sa lésion le permet, qui à son tour donnera peut être quelques semaines de survie. Puis à nouveau, on pourra entreprendre une nouvelle série de ferriscorbone.

Cela est évidemment bien théorique, mais, font remarquer les auteurs lyonnais, fait-on davantage avec la digitale, quand on traite un asystolique dont les périodes d'équilibre, de plus en plus courtes, s'encadrent de crises dyspnéiques de plus en plus intenses ?

d) *Particularités de certaines tumeurs*

Il est des néos qui semblent bénéficier tout particulièrement de la thérapeutique ferriscorbonée. Ce sont les tumeurs à marche très rapides, dont les cellules, très jeunes, sont d'autant plus sensibles à l'action biochimique du complexe.

Par ailleurs, ainsi que nous l'avons déjà noté, l'expérience a montré aux auteurs lyonnais que, au niveau de

l'estomac, l'efficacité du complexe était beaucoup plus nette sur les tumeurs gastriques du fond, où dominent les cellules sécrétantes, que sur les lésions orificielles à prédominance cellulaire mucipare.

Une dernière question se pose, en conclusion. Quelle *survie moyenne* peut-on espérer en cas de tumeur restant inopérable ?

Au maximum, semble-t-il, huit à dix mois au delà de la date probable de la mort, mais cela avec une période d'euphorie nette.

IV. — CONTRE-INDICATIONS

Elles sont de trois ordres :

a) *Etat général du malade*

Il est préférable d'éviter tout traitement par la ferriscorbone sodique chez des malades cachectiques et tout particulièrement chez les porteurs de noyaux de généralisation cutanée.

Sans doute les auteurs lyonnais ont-ils pu observer à deux reprises la disparition, soit partielle, soit même totale, de ces noyaux; mais l'état général s'est altéré en même temps que régressaient les métastases; et, en définitive, il ne semble pas y avoir eu d'action utile, tout s'étant passé comme si le sujet n'avait plus la force de faire les frais d'une résorption tumorale.

Cependant, chez d'autres sujets, d'état général déficient, ils ont obtenu des améliorations rapides suivies d'une stabilisation de plusieurs mois. Mais il s'agissait alors de malades présentant une tumeur non orificielle, sans métastases cutanées.

Il peut donc être indiqué, dans certains cas, de tenter quand même le traitement. Mais on le fera de façon très prudente, à raison d'une dose ou d'une demi-dose tous les deux jours, en surveillant de très près le malade. On suspendrait la série, soit temporairement, soit définitivement, si l'état général, le poids, les forces, fléchissaient.

b) *Hématémèse récente*

Ce symptôme constitue une contre-indication formelle. Le traitement ferriscorboné semble capable de réveiller un suintement hémorragique s'il n'est tari que depuis peu de temps.

Mais nous prenons bien soin de souligner, avec les auteurs lyonnais, que, si le traitement est susceptible de réveiller un foyer mal préparé, il est incapable de provoquer une hématémèse, dont les raisons sont, notent-ils, anatomiques.

c) *Tuberculose et cancer*

Dans de très rares cas, MM. Arloing, Morel et Josserand ont tenté le traitement chez des sujets où le cancer coexistait avec une tuberculose. Ils en ont retiré l'impression que la lésion bacillaire, quelle que soit sa localisation, était défavorablement influencée.

V. — CONDUITE DU TRAITEMENT

A. — Le produit

a) Présentation

La ferriscorbone sodique est une poudre grise présentée en ampoules à atmosphère d'azote contenant 2 centigrammes de complexe en suspension dans un demi-centimètre cube d'excipient (alcool absolu).

Les ampoules doivent être conservées soigneusement à l'abri de la chaleur et de la lumière, enveloppées dans une gaine de papier noir et si possible en glacière.

Le produit n'est pas spécialisé et seul le Laboratoire de Chimie Biologique de la Faculté de Médecine de Lyon est à même de le préparer.

b) Toxicité

MM. Arloing, Morel et Josserand insistent sur le fait que la ferriscorbone est dépourvue de toute toxicité. Le lapin en supporte facilement 5 centigrammes par kilogramme de poids en injections intraveineuses. L'homme, par contre, témoigne d'une moindre tolérance, vraisemblablement, pensent les auteurs lyonnais, en raison de sa plus grande sensibilité vago-sympathique.

Localement, les injections sont très bien supportées; il n'y a pas de thrombose veineuse à redouter.

B. — Conduite du traitement

a) Détails de technique

On procède à l'injection intraveineuse d'une solution préparée extemporanément de 2 centigrammes de ferri-

scorbone sodique dans 10 centimètres cubes de sérum salé à 7 p. 1.000 stérilisé.

Les auteurs lyonnais préconisent :

D'utiliser une seringue de 10 cm^3 stérilisée de préférence à sec. Si elle l'a été par ébullition, attendre son refroidissement et son assèchement complets;

De faire pénétrer 2 cm^3 de sérum dans l'ampoule, d'agiter jusqu'à dissolution, puis d'aspirer la solution dans la seringue préalablement remplie de 8 cm^3 de sérum, puis d'agiter pour obtenir une solution homogène;

De pousser l'injection très lentement (en quatre ou cinq minutes), de l'interrompre au besoin s'il se produisait un léger malaise (bouffées de chaleur, dyspnée), malaises d'ailleurs exceptionnels que nous n'avons jamais observés;

De pratiquer l'injection le malade étant couché et de préférence à jeun, ou tout au moins assez loin d'un petit déjeuner très léger;

De n'injecter, lors de la première tentative, qu'une demi-ampoule pour tâter la susceptibilité du sujet.

b) Posologie

Après avoir recommandé une injection quotidienne, les auteurs préconisent actuellement une injection tous les deux jours en moyenne.

Traitement préopératoire. — Séries de 10 à 15 injections intraveineuses quotidiennes.

Après gastro-entérostomie, les injections peuvent être reprises pendant dix à quinze jours. Il est possible qu'on constate alors une amélioration permettant la gastrectomie.

Traitement palliatif. — Injections tous les deux jours pendant un à deux mois; en moyenne 20 injections. On surveillera l'état général, la température dont les variations pouront commander la réduction des doses et l'espacement des injections.

Chez les cachectiques, on injectera demi-dose ou moins encore, à intervalles plus longs.

Renouvellement des séries. — Certaines observations ont montré des résultats éclatants. Mais le retour des phénomènes pathologiques a conduit les auteurs lyonnais à considérer « qu'il ne faut pas se borner à une seule série. Il faut entretenir le résultat acquis qui ne peut être que temporaire, car l'action de la ferriscorbone sodique est en somme « physiologique » à la manière de l'insuline, et doit être reprise pour lutter contre la cause qui, écartée un moment, se réveille plus tard. »

CHAPITRE II

EXPOSÉ ET CRITIQUE DE NOS RÉSULTATS

Nous présenterons la série intégrale des 25 observations de malades que nous avons traités pour cancer digestif par la ferriscorbone sodique. Nous n'avons pas voulu en supprimer celles où la thérapeutique, instituée alors que le malade était déjà préléthal, avait toutes chances de rester sans effet (observations I, III, IV, V, VI, VII,...).

Dans l'ensemble, le traitement a été parfaitement supporté par nos malades; l'un d'entre eux, paludéen ancien, n'a présenté aucune réaction. Une seule fois une grande asthénie a coïncidé avec le début du traitement (observation I).

Enfin, et c'est le seul cas que nous puissions mentionner, qui même, croyons-nous, l'ait jamais été, une sclérose veineuse progressive a été un obstacle au traitement pour une troisième série d'injections (observation XVII).

Nous avons fait à la plupart de nos malades divers examens sanguins, notamment des réactions de Bordet-Wasserman. Des numérations globulaires et des formules leucocytaires ont souvent été recherchées avant, pendant et après le traitement. Nous n'avons pas consigné ces résultats dans nos observations, la ferriscorbone ne nous paraissant avoir aucune action sur le sang : ni accroissement manifeste de l'anémie dans les cas les plus graves, ni régénération sanguine dans les cas favorables.

I. — CANCERS DE L'ŒSOPHAGE

Observation I (inédite)

Cancer de l'œsophage

M. Cail..., horloger, quarante-huit ans.

Troubles dyspeptiques remontant à un mois et demi, chez un éthylique grand blessé du poumon. Troubles progressifs quotidiens, consistant en une sensation d'arrêt des aliments. Depuis un mois, seuls les liquides passaient.

Appétit conservé, mais douleur dans l'hémithorax droit en avant et en arrière. Toux de plus en plus accentuée, surtout marquée la nuit, amenant de l'insomnie. Sialorrhée. Quelques régurgitations qui soulagent le malade.

Le 27 février 1942, à l'examen (Professr agrégé Dubarry) : gros amaigrissement. Rien à signaler du point de vue organique sinon un gros foie, à bords irréguliers, percutable sur 15 centimètres.

A l'examen radiologique, néoplasme de la portion moyenne de l'œsophage en nette aggravation sur une radiographie faite quarante jours avant (Docteur Souvêtre, de La Rochelle).

En radioscopie de face, réaction ganglionnaire hilaire bilatérale, mais en O. A. D., espace clair médian.

Une bouillie très fluide franchit sans peine l'œsophage; une bouillie épaisse y stagne indéfiniment.

Estomac normal.

Les premières injections de ferriscorbone, pratiquées dès les premiers jours de mars, coïncident avec une asthénie très marquée qui fait hésiter le médecin traitant (Docteur Monnet, de Chatelaillon) à poursuivre le traitement.

Malgré la reprise des injections, après une interruption de huit jours, « le malade, dont l'état n'avait cessé d'empirer, est mort peu après, au début d'avril 1942 ».

Observation II (inédite)

Cancer de l'œsophage chez un sujet atteint d'ulcus duodénal

M. Blan..., cinquante-huit ans.

Syndrome ulcéreux duodénal typique remontant à septembre 1940, ayant bien réagi à l'histamine. Le malade avait présenté déjà quelques périodes analogues.

Mais, fin mars 1942, il est réveillé une nuit par une quinte de toux qui ramène des crachats sanguinolents. Par la suite, même crise toutes les nuits, sans hyperthermie. Parfois, dans la journée, régurgitations sanglantes.

Vient consulter le Professeur agrégé Dubarry le 6 mai 1942, car depuis quelques semaines, en outre, il vomit dès qu'il mange, présentant au cours de la journée, soit pendant les repas, soit en dehors, une sensation de crampes dans la région xyphoïdienne, sans horaire fixe.

Amaigrissement. Insomnie du fait d'une petite toux sèche, constante, d'irritation. Ni dyspnée, ni point de côté. Crachats blanchâtres dans lesquels on ne peut mettre en évidence (Docteur Cator) ni bacilles de Koch, ni cellules cancéreuses.

A l'examen : voussure de l'hémithorax gauche en avant et en arrière. Tension épigastrique. Rien à l'auscultation.

A l'examen radiologique : hémidiaphragme gauche rectiligne, mais jouant un peu. Grosse stase œsophagienne. Un peu au-dessus du diaphragme, persistance de la baryte pendant tout le temps de l'examen. Contour de la dilatation susstricturale irrégulier. Cancer indiscutable (Professeur agrégé Dubarry).

Un traitement par la ferriscorbone est prescrit et sera parfaitement toléré.

Grosse amélioration subjective après 7 à 8 injections. Les douleurs ont disparu, sauf un léger point rétro-xyphoïdien. L'appétit est revenu. Cependant les aliments solides ne passent guère mieux. La toux a bien diminué de fréquence et ramène quelques glaires qui renferment des débris d'aliments précédemment ingérés. Poids stationnaire.

Un nouvel examen radiologique pratiqué le 17 juin 1942 montre une ombre paravertébrale débordant sur 3 centimètres dans le parenchyme pulmonaire. Au même niveau image de persistance de la baryte dans l'œsophage. On voit celle-ci descendre peu à peu dans l'estomac sans qu'il soit possible de mettre en évidence le défilé œsophagien.

Par la suite, le malade ne souffrant plus, mais voyant son inanition s'accroître, comprend la gravité de son état et refuse une nouvelle série. Il est perdu de vue.

Que retenir de ces deux observations ?

La première est un *échec complet,* le malade semble avoir mal supporté le traitement qui n'a eu aucune action.

La seconde, malheureusement incomplète, nous montre une *amélioration* des signes subjectifs et tout spécialement de la douleur, et bien qu'il n'y ait aucune amélioration lésionnelle, nous noterons cependant que la bouillie qui, en mai, persistait dans la poche œsophagienne tout au long de l'examen, descendait petit à petit dans l'estomac un mois plus tard. Nous aurons d'ailleurs à revenir sur cette discordance entre l'amélioration des signes fonctionnels et radiologiques après le traitement. Il convient d'autre part de remarquer que l'élément spasme peut à lui seul expliquer cette nuance sans qu'intervienne l'effet du traitement.

En résumé :

Cancers de l'œsophage	2 cas traités
Aucune amélioration	1
Amélioration clinique (disparition des douleurs)	1

II. — CANCERS GASTRIQUES

Le plus grand nombre de nos observations concerne des néoplasmes gastriques. Il nous a paru bon de diviser ces 17 cas en trois groupes :

A. — Le traitement n'a amené aucune amélioration clinique;

B. — Le traitement a amené une amélioration clinique nette, mais temporaire;

C. — Le traitement a amené une amélioration clinique nette et plus durable.

A. — Le traitement n'a amené aucune amélioration clinique

Observation III (1)

Cancer sténosant de la portion sous-cardiaque

M. A..., soixante-neuf ans, ne pouvant, depuis un mois, absorber qu'un peu de liquide. Radiologiquement, mince filet baryté avec grosse stase œsophagienne. Aspect de linite plastique.

Douze injections de ferriscorbone sodique n'amènent aucune amélioration, ni clinique, ni radiologique.

Mort quelques jours après d'inanition et de cachexie.

---

(1) Présentée à la Société de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux le 23 mai 1941, ainsi que les observations IV, V, VI, XV, XVI, XVIII, XIX. D'ailleurs, toutes nos observations, inédites ou non, à l'exception du cas n° XVII (dû au Professeur G. Chavannaz), sont des observations personnelles du Professeur agrégé Dubarry.

Observation IV

Sténose médiogastrique par gros néoplasme radiologiquement typique

M^me^ Louise B..., cinquante-huit ans, entrée cachectique dans le service du Professeur Dupérié, avec une tumeur gastrique palpable, le 18 novembre 1940. Histoire de cancer gastrique typique. Anorexie à peu près complète. Pas de vomissements. Selles normales, sans melœna. Amaigrissement progressif; la malade pèse à son entrée dans le service 36 kg. 500.

Du 5 au 12 décembre, reçoit 7 demi-ampoules de ferri-

Cliché 1.

21 novembre 1940
Avant taitement.

Cliché 2.

31 décembre 1940
Après traitement.

Nous discuterons plus loin l'apparente amélioration radiologique de nos résultats.

scorbone et une ampoule entière. Nouvelle série de 20 ampoules du 21 décembre au 15 janvier.

A sa sortie du service, le 22 janvier 1941, état stationnaire quant aux malaises, à l'asthénie et à l'anorexie. Meurt aux alentours du 15 février.

La radiographie montre une sténose médiogastrique néoplasique. Peut-être élargissement du couloir où passe la baryte entre les radiographies prises le 21 novembre 1940 et le 31 décembre.

Observation V

Récidive de cancer gastrique après gastrectomie sur le moignon restant, dans la portion sous-cardiaque de la petite courbure.

M. Henri S..., soixante-quatre ans. Ulcère cancérisé de l'estomac, avec sténose, opéré par le Professeur Bégouin en 1929. L'examen histologique de la pièce a montré un épithélioma cylindrique. Retour des troubles digestifs en 1938 : douleurs épigastriques, amaigrissement de 15 kilogrammes, vomissements.

Quand le traitement par la ferriscorbone fut institué, le sujet était anémique (3.500.000 hématies), cachectique, déshydraté. La tumeur était nettement palpable.

Il mourut un mois et demi plus tard au cours d'une syncope, sans amélioration passagère.

Observation VI

Vieil ulcère dégénéré de la petite courbure

M. Basile D..., soixante-quatre ans, dont l'histoire clinique remonte à 1931. Depuis mai 1940, inefficacité des traitements médicaux anti-ulcéreux, jusque là très actifs. Trois grosses hématémèses en septembre, puis une quatrième le 9 octobre.

A l'examen radiologique, le 4 novembre, énorme niche néoplasique de la portion verticale de la petite courbure.

Du 20 novembre au 10 décembre, le malade reçoit 20 injections de ferriscorbone, mal supportées (fièvre, asthénie...). Les 7 dernières injections sont de demi-ampoule.

Hématémèse foudroyante dix jours après la fin de la série.

Observation VII (inédite)

Gros néoplasme médiogastrique, inopérable

M. Léz..., quarante-quatre ans, dont les troubles remontent à décembre 1941. Diarrhée et douleurs épigastriques intermittentes, puis petit à petit continues avec maximum postprandial. Gros amaigrissement (12 kilogrammes). Pas de signes fonctionnels. Appétit conservé. Poids 72 kilogrammes.

Le 16 février 1942, intervention chirurgicale (Docteur Lacouture) qui montre un volumineux néoplasme médiogastrique avec deux points de généralisation vers la région pylorique et les ganglions mésocœliaques. Gastro-entérostomie postérieure.

Une biopsie pratiquée au cours de l'intervention (Docteur Bonnard) montre un aspect d'épithélioma à cellules muqueuses.

Suites opératoires normales.

Grosse asthénie. Poids 55 kilogrammes. Anorexie. Pas de vomissements. Douleurs dorso-lombaires continues.

Le 17 avril 1942, vient consulter le Professeur agrégé Dubarry qui note un gros foie très dur et une tension de la région sous-ombilicale.

A l'examen radiologique, l'estomac se remplit très mal au niveau de la portion verticale et de la région de l'antre, mais s'évacue par le pylore et la bouche de gastro-entérostomie.

Sur les conseils du Professeur agrégé Dubarry, le médecin traitant (Docteur Dutrénit, de Mimizan) entreprend un traitement par la ferriscorbone. 15 injections quotidiennes sont pratiquées sans aucune réaction.

Mais il a été impossible de juger d'une quelconque amélioration fonctionnelle, car le malade recevait 4 à 5 centigrammes de morphine par jour. Peut-être les douleurs étaient-elles moins intenses,

Mort rapide précédée d'une phlébite du membre inférieur droit.

Observation VIII (inédite)

Néoplasme avancé de la petite courbure

M^me^ C..., soixante-neuf ans, entrée dans le service du Professeur Dupérié le 26 mai 1942 sur les conseils de son médecin traitant (Docteur Barry), pour des troubles gastriques vagues coïncidant avec une helminthiase.

Amaigrissement de 15 kilogrammes en quatre mois. Appétit conservé, sans dégoût électif. N'a jamais souffert de l'estomac. Ni hématémèse, ni mélœna.

A l'examen, le 26 mai 1942 : gros amaigrissement, asthénie, teint terreux. Décoloration des muqueuses.

Volumineuse tumeur palpable de la région sus-ombilicale gauche, irrégulière, dure, du volume du poing, fixée, très douloureuse, transmettant les battements de l'aorte.

Foie normal; léger œdème des membres inférieurs; mélœna discret.

Image radiographique en lacune, de toute évidence néoplasique, au niveau de la portion moyenne de la petite courbure.

On institue, à partir du 11 juin, une série de ferriscorbone sodique qui n'amène aucune amélioration. Poids le 12 juin, 43 kg. 500; le 22 juin, 39 kg. 500. Et la malade meurt cachectique le 4 juillet 1942.

A noter que la malade présentait, avant le traitement, une polynucléose à 92 p. 100, avec une température oscillante présentant des clochers à 38° 5. Après quelques injections, la température s'abaisse et se tient régulièrement au-dessous de 37°. Nous regrettons qu'une nouvelle formule leucocytaire n'ait pu être faite à ce moment. Nous aurions pu y trouver, en cas de retour du taux des polynucléés à la normale, coïncidant avec cet abaissement de la température, un indice de l'action de la ferriscorbone sur l'infection focale.

Chez les six malades dont nous venons de résumer l'histoire, le traitement par la ferriscorbone sodique n'a amené *aucune amélioration.*

Il convient de souligner qu'ils étaient, pour la plupart, dans une phase de *cachexie* avancée, ou tout au moins dans un état général des plus déficients, ce qui, selon les auteurs lyonnais, constitue l'une des grandes contre-indications à l'application du traitement.

L'un d'eux (observationVI), qui avait présenté antérieurement quatre grosses *hématémèses,* avait une anémie à 2.000.000 de globules rouges au début du traitement, qui ne l'a en rien modifiée. Mais peut-on accuser la ferriscorbone d'avoir provoqué la cinquième qui a emporté le malade dix jours après la dernière injection ? Rien ne nous paraît moins certain. Pour les cinq autres, le traitement est resté sans effet, mais ne nous a pas paru précipiter l'issue fatale. A notre avis, on ne peut reprocher à une méthode son inefficacité, dans des cas aussi désespérés.

B. — Le traitement a amené une amélioration clinique nette, mais temporaire

Observation IX (inédite)

Gros néoplasme de la région de l'antre

M^me^ Ley..., quarante-neuf ans, qui présente depuis quelques mois un syndrome de dyspepsie douloureuse, accompagnée d'un amaigrissement très marqué (de 72 à 53 kilogrammes), avec anorexie élective pour la viande.

Examen (Docteur J. Métreaud, de Saint-André-de-Cubzac) entièrement négatif.

A l'examen radiologique (Professeur agrégé Dubarry), le 10 janvier 1942, apparaît un gros néoplasme de la région de l'antre, non encore sténosant, sans liquide de stase à jeun.

A l'intervention (Docteur Coiquaud), la tumeur est plus étendue que ne le laissait supposer l'examen radiographique. Grosse infiltration de la grande courbure. Ganglions disséminés un peu partout. Laparotomie blanche,

Une série de 20 injections de ferriscorbone est commencée vers le 15 janvier 1942 et, le 18 avril, le médecin traitant nous donnait les nouvelles suivantes : « Après une belle amélioration par la ferriscorbone, l'état de la malade s'est brusquement aggravé et suit rapidement son cours fatal. »

Observation X (inédite)

Néoplasme inopérable de la portion moyenne de l'estomac

M. Dub..., soixante-cinq ans, tailleur, est adressé au Professeur agrégé Dubarry par le Docteur Le Mée, de Blaye, le 1er juillet 1941, pour des troubles dyspeptiques douloureux, peu caractéristiques, dont le début remonterait à cinq ou six mois.

Amaigrissement de 15 kilogrammes pendant cette période, lipothymies, asthénie, pâleur. Ni nausées, ni vomissements, ni pituites. Diarrhée.

A l'examen : tension épigastrique, avec, dans la profondeur, la sensation d'une masse douloureuse.

A l'examen radiographique, énorme lacune irrégulière de la portion moyenne de la grande courbure. Infiltration rigide de la petite courbure en regard.

On fait, à titre préopératoire, une série de ferriscorbone de 20 ampoules.

Le malade se trouve très amélioré, ne souffrant plus, mangeant bien, ayant repris 1 kilogramme,... et il refuse l'intervention qu'on lui conseille alors.

Mais en octobre, reprise des douleurs, anorexie. Le malade réclame l'intervention. A la laparotomie (Docteur Coiquaud). tumeur inopérable.

Mort le 11 novembre 1941.

Observation XI (inédite)

Néoplasme de la région de l'antre

M. Vey..., soixante-dix-neuf ans, vient consulter le Professeur agrégé Dubarry le 26 juin 1941 pour un amaigrissement progressif et rapide (20 kilogrammes en un an), avec depuis un mois une sensation de barre épigastrique douloureuse, sans horaire fixe. Appétit conservé. Toux sèche avec sensation de gêne rétro-sternale.

A l'examen : foie normal, tension épigastrique à gauche, sans masse nettement perceptible.

A l'examen radiologique : image lacunaire nette et persistante de la portion horizontale de la grande courbure. Aspect analogue, moins accusé en regard, sur la petite courbure. Ces portions sont rigides. De même, rigidité des courbures de la région prépylorique. Pylore légèrement incontinent. Evacuation rapide.

Une série de 20 ampoules de ferriscorbone est faite du 21 juillet au 9 août. Injections très bien supportées.

Grosse amélioration subjective. Appétit bien revenu et, en outre, le malade ne ressent plus, au sortir de table, les fringales qu'il éprouvait auparavant. Sensations douloureuses épigastriques nettement atténuées; il en est de même pour la toux et la gêne rétro-sternale.

Mais, vers le 10 septembre, surgissent à nouveau : anorexie, constipation, asthénie, grande anémie. Douleurs non quotidiennes, mais très prolongées. Dyspnée, toux, langue saburrale.

Grosse masse ligneuse en écharpe, correspondant à toute la portion transverse de l'estomac. Ni gros foie, ni ganglions.

L'examen radiologique montre une sténose de la région antrale. Alimentation uniquement liquide.

Le malade meurt quelques semaines plus tard (lettre du Docteur Melon, de Blaye) dans un état de cachexie avancée, sans métastase appréciable.

Observation XII (inédite)

Ulcéro-cancer pylorique

M. Jean Al..., cinquante et un ans, qui avait présenté depuis janvier 1917 des périodes de phénomènes gastriques douloureux, d'abord très espacées, devenues peu à peu nettement périodiques; depuis 1932, une à deux crises par an, durant huit à dix jours.

Depuis 1934, a toujours plus ou moins souffert. Jamais de jour parfait. Crises douloureuses plus intenses tous les deux ans, durant à peu près un mois et dont les huit premiers jours étaient l'occasion de douleurs atroces.

Vient consulter le 1er octobre 1941 le Professeur agrégé Dubarry, à la suite d'une crise analogue dont le début remontait au 7 septembre, avec des douleurs très intenses pendant douze jours, allant depuis en s'atténuant : une heure environ après le petit déjeuner, douleurs épigastriques à type de crampes calmées par le repas de midi. Reprise vers 15 heures, puis nouvelle crise vers 1 heure du matin.

Selles normales, vomissements rares. Mais souvent le malade ressentait l'impression que « son estomac ne se vidait pas ».

A l'examen : rien à signaler. Pas de clapotis, deux heures après le repas.

A l'examen radiologique (Docteur Caillon) : rigidité segmentaire de la petite courbure dans sa portion horizontale, puis bec de flute, puis canal étroit et coudé. Bulbe sensiblement normal. Amputation de la grande courbure.

Le 14 octobre 1941, l'intervention (Professeur F. Papin) montre un néoplasme inextirpable par suite de l'extension au mésentère et aux ganglions. Gastro-entérostomie.

Sur les conseils du Professeur agrégé Dubarry, une série de 10 injections de ferriscorbone est pratiquée du 23 octobre au 4 novembre. Bien supportées.

Et le 19 juin 1942, son médecin traitant (Docteur Pichevin, de La Rochelle) nous signale que : « Sorti de l'hôpital le 15 novembre 1941, le malade a présenté une amélioration clinique indiscutable : disparition des douleurs et des vomis-

sements; reprise de l'appétit et du poids qui passe de 58 kilogrammes le 15 novembre à 64 le 28 janvier 1942.

« Mais, à partir de cette date, réapparition des troubles gastriques : pesanteur postprandiale, anorexie progressive, régurgitations puis vomissements de plus en plus fréquents. Il ne pèse plus que 60 kilogrammes le 24 mars et la cachexie s'installe pour s'accuser rapidement. Il ne tolère plus à l'heure actuelle (fin juin 1942) qu'une alimentation liquide fractionnée. Une ampoule quotidienne de Pantopon l'empêche de souffrir. »

Observation XIII (inédite)

Gros néoplasme de la portion verticale de l'estomac

M. Joseph D..., cinquante-six ans. Amaigrissement progressif, précipité, avec depuis quelques mois des crises douloureuses quotidiennes postprandiales, supportables, durant une à deux heures. Constipation.

Ni vomissements, ni nausées. Quelques pituites. Sialorrhée. Dégoût du tabac. Anorexie.

Petit à petit, les douleurs augmentent d'intensité, empêchant tout sommeil : douleurs épigastriques, de siège variable.

A l'examen, le 30 janvier 1942 : état cachectique avancé (53 kilogrammes pour un homme très grand). Palper épigastrique très douloureux, surtout à gauche, qui permet de sentir une grosse masse dure.

L'examen radiologique (Professeur agrégé Dubarry) montre une énorme tumeur haut située sur la petite courbure et ayant envahi la grande courbure. Lacune en manchon des deux tiers inférieurs de la portion verticale de l'estomac.

Le traitement par la ferriscorbone sodique est conseillé : 6 ampoules au début du mois de février 1942, puis, après une interruption (due au manque d'ampoules) de deux à trois semaines, nouvelle série de 14 ampoules. Aucun incident.

« Grosse amélioration dès les six premières injections, nous écrit le médecin traitant (Docteur George, de Cenon). L'évolution de la tumeur elle-même n'a pas été modifiée. Mais le traitement a eu une action éclatante sur l'élément subjectif :

retour de l'appétit; plus de vomissements; état général excellent; les douleurs ont complètement disparu à un point tel que la femme du malade « qui avait vu mourir un de ses parents, cancéreux, au milieu de souffrances atroces, ne voulait plus croire, après le traitement, que son mari fut atteint du même mal ».

« Cependant, après une période euphorique de six semaines à deux mois, le syndrome douloureux réapparaît, la cachexie progresse et le malade meurt le 10 mai 1942, en asystolie. »

Observation XIV (inédite)

Enorme néoplasme gastrique ayant envahi le foie

M. Pierre G..., cinquante-six ans. A l'occasion de troubles dyspeptiques très vagues, découverte radiologique d'un énorme néoplasme gastrique soudé au foie.

A l'intervention (Docteur Lataste, de Mont-de-Marsan) courant 1941, la tumeur est enlevée en plein parenchyme hépatique. Gastrectomie; l'estomac est pour ainsi dire supprimé en entier.

Pas de complications postopératoires, mais le malade maigrit et souffre.

Sur les indications du Professeur agrégé Dubarry, le médecin traitant (Docteur Daydrein, de Mont-de-Marsan) entreprend en février-mars 1942 une série de 20 ampoules de ferriscorbone, sans aucun incident.

Action assez nette sur l'élément douleur qui, intolérable au début, est bien supportée par le malade qui n'a besoin que de temps en temps d'un peu de Sédol. La tumeur reste stationnaire et le malade meurt au cours d'une syncope le 19 mai 1942.

Observation XV

Cancer de la portion antrale de l'estomac avec sténose complète. Gastro-entérostomie, puis gastrectomie quarante-cinq jours après. Ferriscorbone dans l'intervalle.

M. Jean M..., cinquante-sept ans, vient à la consultation de gastro-entérologie de la clinique médicale du Professeur Dupérié pour une sténose pylorique d'origine néoplasique. L'histoire clinique est typique.

Entré dans le service pour examens complémentaires, radiologiques notamment, qui confirment le diagnostic, il est transéaté sans retard dans le service de clinique chirurgicale du Professeur Papin qui, le 2 décembre 1938, trouve à la laparotomie un cancer de grandes dimensions, mais sans extension apparente au foie et aux ganglions pré-aortiques, et paraissant extirpable en un second temps. Gastro-entérostomie très à gauche.

Le malade pouvant se réalimenter s'améliore au point de vue état général d'une façon rapide. Il reçoit 13 injections de ferriscorbone du 13 au 27 décembre 1938 et 5 autres du 11 au 16 janvier 1939.

Le 17 janvier, nouvelle intervention. MM. F. Papin et Barroux constatent que le volume de la tumeur a régressé de façon considérable. Cependant la gastrectomie est difficile et le malade meurt au cours d'une syncope à la trentième heure.

Un examen radiologique pratiqué au début du mois de janvier ne permettait pas d'apprécier s'il y avait eu modification du volume de la tumeur, la bouche de gastro-entérostomie fonctionnant bien et la région de l'antre, siège du néoplasme, étant de ce fait mal injectée.

L'examen histologique (Professeur agrégé De Grailly) montra qu'il s'agissait d'un épithélioma cylindrique et ganglionnaire. Dans les ganglions, aspect de tumeur déjà différenciée : légère muciparité.

Chez nos six premiers malades, le traitement par la ferriscorbone sodique, s'il n'a pas aggravé sensiblement l'évo-

lution de la tumeur, n'a pas non plus amené le moindre soulagement. Au contraire, dans les sept observations que nous venons de présenter, l'action sur les phénomènes subjectifs, bien que temporaire, n'en a pas moins été manifeste.

— Quels ont été les résultats obtenus au point de vue *fonctionnel* ?

Il semble que, dans la plupart des cas, l'amélioration ait porté de la façon la plus évidente sur l'élément douleur.

C'est la sédation à peu près complète des douleurs de cette énorme tumeur étendue au foie de l'observation XIV.

C'est la remarque de la femme du malade qui fait l'objet de notre observation XV, qui avait vu mourir au milieu de douleurs atroces un de ses parents atteint d'un cancer et ne voulait plus croire, après le traitement, que son mari fut atteint du même mal.

C'est l'étonnant relèvement de l'état général et la sédation des douleurs du malade de l'observation X qui, se croyant guéri, refuse l'intervention dont le traitement par la ferriscorbone n'était que le prélude, et revient quatre mois après, malheureusement inopérable.

Mais, si le facteur douleur est le plus facilement mis en évidence, on a pu noter, au cours de nos observations, l'amélioration souvent très nette de l'état général, la reprise du poids, le retour de l'appétit, la disparition des vomissements.

Evidemment, beaucoup moins probants sont les faits où l'amélioration est consécutive à une double thérapeutique : gastro-entérostomie palliative et ferriscorbone (observations VII, XII, XV). On ne peut discriminer ce qui revient exactement à l'un et à l'autre. Il semble néanmoins que ces malades aient bénéficié, comme traitement d'appoint, des injections de ferriscorbone.

— Quelle a été la *durée* de cette amélioration clinique ?

Il semble qu'en moyenne nous ayons obtenu pour ce groupe de malades, des rémissions à peu près complètes

pendant des périodes allant de deux à quatre mois selon les cas.

— Quels ont été les résultats obtenus du point de vue *lésionnel* ?

Seule l'observation XV nous apporte quelques faits précis à ce propos.

Après une gastro-entérostomie suivie d'une série d'injections de ferriscorbone, MM. le Professeur Papin et le Docteur Barroux ont remarqué, lors d'une seconde intervention, une diminution très nette de la masse tumorale. Ici, comme à propos de l'amélioration subjective constatée chez ce même malade, il ne nous est pas possible d'affirmer la prééminence de l'un ou l'autre des deux éléments thérapeutiques.

Le traitement biochimique, quant à lui, nous a donné de telles améliorations fonctionnelles et générales que le malade (observation X par exemple) se croyant guéri a refusé une intervention qui aurait peut-être permis alors l'exérèse. Il est possible qu'il y ait eu dans ces cas là une régression lésionnelle nette. Nous ne pouvons en apporter la preuve matérielle. Cependant, à plusieurs reprises, dans des cas analogues les auteurs lyonnais ont pu, par la gastroscopie, objectiver une semblable amélioration locale.

Mais, cette preuve matérielle, une communication récente à la Société de Chirurgie de Bordeaux l'apporte en faveur de la gastro-entérostomie palliative. L'on sait que si, le plus souvent, une première laparotomie donne un coup de fouet à l'évolution du néoplasme, le contraire se produit parfois. C'est ce que montre bien cette observation, présentée par le Professeur agrégé Dufour, qui concerne :

« Un cancer de l'estomac inextirpable par suite d'une prise en masse de tout le pédicule lymphatique jusqu'à l'aorte et de l'infiltration des parois gastriques. Le Docteur Dufour se borne à une gastro-entérostomie.

« Une amélioration considérable de l'état général suit presque aussitôt. Le malade revient quelque temps après dans le ser-

vice où il avait été opéré, ayant engraissé de 17 kilogrammes. Il consent à une seconde intervention, moins de trois mois après la première. Les lésions sont méconnaissables, tant elles ont régressé. Il ne reste, au niveau du pylore, qu'une petite tumeur; les parois gastriques ainsi que le pédicule lymphatique de la coronaire ont retrouvé leur souplesse normale. On trouve cependant, au niveau de ce dernier, un petit ganglion très dur. Gastro-pylorectomie. A l'examen de la pièce, épithélioma cylindro-cubique, glandulaire. Ganglion envahi. En général, conclut le Professeur agrégé Dufour, l'évolution contraire se réalise et la lésion s'aggrave entre deux interventions. »

Tout en tenant le plus grand compte de ces faits, il nous paraît indiscutable, malgré tout, que chacun des malades soumis à la double thérapeutique palliative, chirurgicale et biochimique, ait bénéficié, dans une certaine mesure, du traitement par la ferriscorbone sodique.

C. — Le traitement a amené une amélioration clinique nette et plus durable

Observation XVI

Cancer sous-tubérositaire de la grande courbure

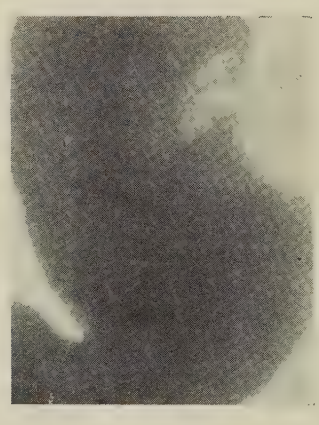
M^me^ D..., soixante-dix-sept ans, entrée dans le service du Professeur Dupérié le 20 février 1939 pour un syndrome douloureux épigastrique postprandial quotidien progressif. Le début des troubles remonterait à décembre 1938 : douleurs à type de striction et de torsion, siégeant à l'épigastre, s'irradiant en ceinture, survenant une heure après les repas, exaspérées par la station debout et la marche, calmées par la station couchée, l'ingestion d'aliments, d'eau de Vichy, durant une heure à une heure et demie avec des paroxysmes. Ni nausées, ni vomissements, mais pyrosis et régurgitations au début des repas. Pas de mélœna. Anorexie totale, non élective, Amaigrissement de 13 kilogrammes. Aucun passé gastrique.

Cliché 3.

15 février 1939
Avant traitement.

31 mars 1939

A la fin du traitement.
Cliché 4.



Cliché 5.

29 avril 1939
Un mois après le traitement.

A l'examen, rien au point de vue abdominal, sinon une certaine sensibilité épigastrique au palper.

A l'examen radiologique : image lacunaire cunéiforme anfractueuse de 6 centimètres de hauteur sur 3 de profondeur

maxima, au niveau de la portion haute de la grande courbure.

La malade reçoit 29 injections de ferriscorbone, sans aucun incident, du 22 février au 27 mars, date de son départ du service. Elle a alors repris 1 kg. 500. Les troubles se sont nettement amendés et ne sont plus quotidiens.

Quatre examens radiologiques successifs, le dernier pratiqué un mois après sa sortie de l'hôpital, montrent une diminution de l'image lacunaire.

Après sa sortie de l'hôpital, la malade entre dans une maison de retraite où elle ne suivait ni régime ni traitement. Elle néglige de revenir se faire examiner périodiquement, ses troubles digestifs ayant complètement disparu.

Elle meurt d'ictus apoplectique en quelques heures le 2 février 1940, onze mois après la fin du traitement.

Observation XVII (inédite) (1)

Gros néoplasme pylorique étendu au foie

M. X..., quarante ans, est adressé le 20 mars 1941 au Professeur Georges Chavannaz par le Docteur Lafforgue (de La Tresne). Etant mobilisé à Bordeaux, il a souffert du ventre en 1940, a maigri et a dû rester un mois et demi au repos. L'état général est redevenu alors satisfaisant et le malade a repris du poids.

Libéré en juillet, il souffre de l'estomac, a des accidents diarrhéiques, présentant huit à dix selles quotidiennes de matières glaireuses. La diarrhée disparaît, mais les douleurs gastriques persistent. Il présente en outre de l'amaigrissement avec perte des forces.

Au moment où il vient consulter, le malade a maigri de 4 kilogrammes. Appétit excellent, mais crises douloureuses survenant une heure après le repas de midi; vomissements alimentaires ne contenant jamais de sang. Parfois pyrosis. Selles normales.

---

(1) Nous prions M. le Professeur Georges Chavannaz d'agréer l'hommage de notre reconnaissance, tant pour l'observation qu'il a bien voulu nous confier et les sages conseils qu'il nous a prodigués, que pour l'accueil si bienveillant qu'il a su nous réserver.

Rien d'intéressant dans ses antécédents où l'on note cependant quelques troubles dyspeptiques à l'âge de trente-trois ans.

A l'examen (Professeur G. Chavannaz), sujet au teint pâle, pouls bien frappé. Assez bon état général. Pas d'œdème des membres inférieurs.

La palpation de l'abdomen permet de déceler une tumeur au carrefour de l'hypochondre droit et de l'épigastre, tumeur dure, irrégulière, peu accessible, avec une diminution marquée de la sonorité dans la fosse iliaque droite et une sensibilité élective au point de Mac Burney.

L'examen radiologique montre une image lacunaire prépylorique.

Le malade est opéré (Professeur G. Chavannaz) le 24 mars 1941. « A l'anesthésie locale, on trouve une tumeur hépatique et stomacale du volume d'un œuf. Le sujet est alors endormi au chloréthyle; on voit que la tumeur est formée par le bord inférieur du foie et la région pylorique soudés. Elle est mamelonnée et on constate qu'elle plonge, en intéressant la face inférieure du foie, d'avant en arrière. Dans cette portion de son développement elle atteint le volume d'une grosse poire. La vésicule et le colon transverse sont libres.

» Devant l'impossibilité de l'extirpation, une biopsie est pratiquée sur la portion hépatique de la tumeur. L'examen histologique pratiqué par le Docteur Pierre Nadal met en évidence un épithélioma cylindrique.

» Le malade sort de la clinique guéri opératoirement *per primam*. »

Le Professeur agrégé Dubarry consulté peu après conseille un traitement par la ferriscorbone sodique, qu'entreprend le médecin traitant (Docteur Lafforgue) que nous voulons remercier ici d'avoir pris la peine de nous communiquer les détails suivants :

La première série d'injections intraveineuses avait entraîné une amélioration énorme de l'état général et une sédation locale des phénomènes douloureux qui avait permis au malade de reprendre ses dures occupations d'agriculteur, et de se croire guéri. Cependant la tumeur, stabilisée, était toujours sensible à la palpation (août 1941).

Une seconde série fut commencée fin septembre, les forces

déclinant et des douleurs épigastriques à irradiations rayonnées s'étant manifestées. Mais elles durent être interrompues en raison de la diminution de calibre de la veine.

Une nouvelle série put être pratiquée avec beaucoup de difficultés en novembre 1941. L'effet des injections se faisait sentir au début sur l'anémie, mais n'était pas sensible sur les phénomènes locaux. Toutes ces séries furent faites au cabinet du médecin traitant, car le malade pouvait encore circuler à bicyclette.

En 1942, le médecin traitant dut, au contraire, se rendre à son domicile, car X... avait abandonné tout travail, souffrait beaucoup, avait perdu tout sommeil et présentait un syndrome solaire. Malgré un teint jaune paille très intense, l'embonpoint général n'était guère altéré.

A partir de ce moment, la ferriscorbone n'entraînera guère de modifications. Des complications d'ordre familial interrompent, d'ailleurs, le traitement qu'un confrère continuera sans constater aucune amélioration; et le malade meurt au bout de quelques semaines, en avril 1942, après avoir reçu, en outre, de nombreuses injections antalgiques.

En résumé (Docteur Lafforgue) « chez ce malade la ferriscorbone avait entraîné un relèvement très rapide de l'état général et une atténuation des phénomènes subjectifs avec stabilisation de la tumeur, au début du traitement. Amélioration moins marquée ensuite; échec total à la fin. Un des inconvénients de la méthode est la voie intraveineuse qui semble, écrit le Docteur Lafforgue, diminuer le calibre de la veine. »

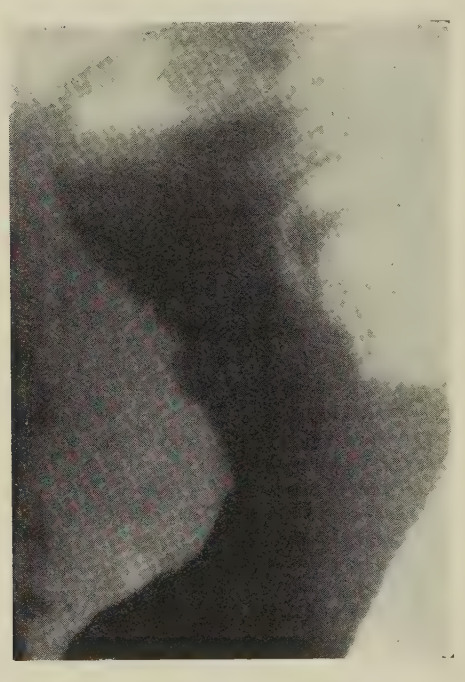
Observation XVIII

Cancer de la grande courbure envahissant la grosse tubérosité et la petite courbure

M. Louis D..., soixante-neuf ans, est amené au Professeur agrégé Dubarry par son médecin traitant, le Docteur Loubic (de Salles), le 20 décembre 1938, pour des troubles digestifs et généraux remontant au début de 1938.

Troubles caractérisés les premiers temps par une sensation

de malaise général survenant après les repas et durant deux à trois heures, surtout à midi; malaise accompagné de pesanteur épigastrique et de ballonnement. Peu à peu, s'installe une douleur dans l'hypochondre gauche, sans irradiations, accrue par le travail. Pas de pyrosis. En même temps, grande fatigue qui a obligé le malade à interrompre tout travail



Cliché 6.

28 décembre 1938
Avant taitement.

Cliché 7.

28 janvier 1939
A la fin du traitement

depuis plusieurs semaines lorsqu'il vient consulter. Gros amaigrissement, de 66 à 51 kilogrammes en six mois. Anorexie, nausées; constipation récente.

Depuis une semaine, inappétence absolue; le malade ne prend qu'un peu de liquide; vomissements après chaque tentative de repas.

Aucun antécédent digestif.

A l'examen : sujet très amaigri, mais non déshydraté. Edenté. Aspect de l'abdomen normal.

Tension épigastrique avec sensibilité de l'hypochondre droit. Foie percutable sur 12 centimètres.

A l'examen radiologique : image lacunaire amputant toute la partie supérieure de la grande courbure.

Devant l'extension de la lésion, son siège et l'âge du sujet, l'exérèse est jugée impossible et un traitement par la ferriscorbone est conseillé.

Le malade entre dans ce but dans le service du Professeur Dupérié le 26 décembre 1938.

Il reçoit 7 injections du 27 décembre au 3 janvier 1939, puis après une interruption, par suite du manque d'ampoules, il recevra 17 injections de plus du 11 au 28 janvier. Un nouvel examen radiologique à la fin du traitement montre une légère modification de la lacune. Le poids reste stationnaire et le malade recommence à s'alimenter.

Un mois après, il souffre beaucoup moins, s'alimente bien et peut reprendre son travail, pourtant pénible, d'ouvrier dans une scierie.

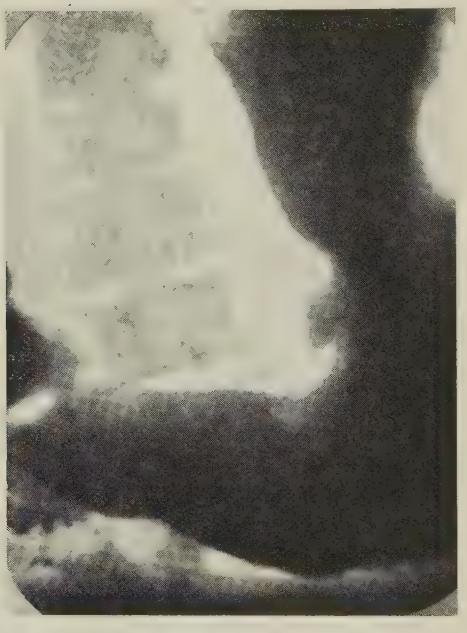
Mais, trois mois plus tard, il doit à nouveau s'arrêter de travailler, perdant appétit et forces. Il meurt le 17 mars 1940, quatorze mois après le traitement, sans que les douleurs soient jamais revenues.

Observation XIX

M^me^ C..., cinquante-six ans, adressée en consultation au Professeur agrégé Dubarry par le Docteur Sédeilhan (de Cavignac) le 18 novembre 1940, pour des malaises épigastriques postprandiaux remontant à août 1940, avec amaigrissement d'une dizaine de kilogrammes chez une femme qui n'avait jamais eu jusque là de troubles digestifs. Ces malaises, gêne épigastrique, mis tout d'abord sur le compte du mauvais pain, ne cèdent pas à la suppression de cet aliment; d'abord irréguliers, ils deviennent quotidiens, surtout marqués l'après-midi, la position couchée les faisant disparaître. Quelques éructations; petits vomissements aqueux. Pas de fièvre.

A l'examen, impression de tension sous le rebord costal gauche.

A l'examen radiologique (Docteur GUICHARD, Professeur agrégé DUBARRY), grosse niche irrégulière de 2 centimètres de hauteur sur 1 centimètre de profondeur, paraissant encastrée dans une zone en cupule large de la portion verticale et de



Cliché 8.

18 novembre 1940
Avant taitement.

Cliché 9.

30 juin 1942
Dix-huit mois après le traitement.

l'angle de la petite courbure. Toute cette zone semble lacunaire, infiltrée et manque de souplesse.

Le diagnostic radiologique hésite entre ulcère cancérisé et cancer ulcériforme. L'histoire clinique, cependant, plaide en faveur de ce dernier.

Devant ce syndrome, le Professeur agrégé DUBARRY conseille formellement l'intervention.

Le 24 novembre 1940, le Professeur Jeanneney, à la laparotomie, constate une infiltration pariétale, étendue du cardia à l'antre, avec œdème de la paroi gastrique, péritoine blanc, cartonné. Il conclut à une tumeur inextirpable et fait une gastro-entérostomie. Pas de biopsie, tant le diagnostic paraît évident. Suites opératoires normales. Pas de température. Disparition des malaises.

Le Professeur Jeanneney prescrit des gouttes Raidet, dont la malade prend deux flacons; puis, le 20 décembre, on commence une série de 20 injections de ferriscorbone qui sont parfaitement supportées.

La malade est revue le 2 mai 1941 et radiographiée à notre demande, car elle ne présente plus le moindre trouble. Elle mange avec appétit, a repris 10 kilogrammes depuis sa sortie de la clinique, fait son ménage sans fatigue.

L'examen clinique est négatif ainsi que l'examen radiologique. De nombreux clichés, faits en toutes positions, ne montrent strictement aucun aspect anormal de la région moyenne de la petite courbure, dont le palper apprécie la souplesse parfaite. Un peu de baryte passe par la bouche de gastro-entérostomie. La majeure partie passe par le pylore où l'évacuation est assez lente. Aspect de périgastrite de la région antrale et pyloro-bulbaire, non constatée au précédent examen, mais souplesse parfaite également à ce niveau.

La malade se soumet à un nouvel examen clinique et radiologique le 30 juin 1942. Elle est en parfaite santé, ne présentant aucun trouble, ni dyspeptique, ni général, ni autre. Radiologiquement, l'estomac est normal, sauf une très légère irrégularité visible à la loupe (à peine devinée sur le cliché n° 9 ci-dessous) au niveau de l'ancienne lésion, irrégularité qui nécessitera un contrôle ultérieur.

Que conclure de ces quatre observations ?

— Tout d'abord que, du point de vue *fonctionnel*, nous avons obtenu une sédation extrêmement nette des douleurs et un arrêt à peu près constant des vomissements. En ce qui concerne les phénomènes généraux, nous notons un relèvement indiscutable de l'état physique et psychique

de nos malades avec reprise du poids parfois très marquée, retour d'un appétit normal et sensation, combien précieuse, de mieux-être.

C'est ainsi que notre malade XVI a repris 1 kg. 500 au cours de la série d'injections, qu'elle a vu ses troubles digestifs disparaître, n'a plus suivi ni régime, ni traitement et est morte onze mois après d'un ictus apoplectique.

C'est ainsi que notre observation XVIII rapporte l'histoire d'un malade qui, traité en avril 1941, avait pu reprendre ses dures occupations de cultivateur et se croire absolument guéri jusqu'en septembre. Il avait dû alors, devant le déclin de ses forces et le retour d'un syndrome épigastrique douloureux, interrompre son travail. Et une deuxième puis une troisième série, si elles eurent une action moins nette, plus particulièrement à la fin, sur l'état général, s'accompagnèrent du moins de la disparition des phénomènes douloureux. Le malade mourut en avril 1942, soit un an après le traitement, sans avoir jamais souffert à nouveau. Il convient de souligner en outre que, chez ce malade porteur d'une volumineuse tumeur pylorique propagée au foie, l'état général, l'embonpoint se sont maintenus jusqu'à la fin et que, sauf dans les derniers mois, il était assez vigoureux pour venir chaque jour, au cabinet de son médecin, recevoir une injection et rentrer ensuite chez lui.

Ainsi, notre malade XVII, âgé de soixante-neuf ans, ouvrier dans une scierie, qui avait interrompu son travail depuis un mois quand on commença le traitement, put le reprendre cinq semaines après la fin des injections, soit quatre mois après l'avoir arrêté et, bien que très pénible, le continuer pendant trois mois encore. Perdant appétit et forces, il se cachectise lentement et meurt sans que les douleurs soient jamais revenues, quatorze mois après le traitement.

Quant à l'observation XIX, elle est plus troublante encore. La malade est à l'heure actuelle en parfait état de santé et sa guérison clinique s'accompagne d'une quasi guérison

radiologique, près de deux ans après la gastro-entérostomie. Mais si l'histoire clinique nous semble appeler le diagnostic de cancer ulcériforme, nous n'en apportons pas la preuve matérielle, indiscutable, l'examen histologique, tant l'aspect de tumeur maligne parut évident à l'intervention (Professeur JEANNENEY) et fit considérer comme superflue une biopsie de contrôle. Cela nous interdit de conclure.

— Mais si la rémission des signes fonctionnels, bien que purement subjective, prête peu à discussion, les plus grandes difficultés s'élèvent quand nous voulons affirmer la réalité d'une *amélioration lésionnelle,* d'ailleurs beaucoup plus inconstante.

Certaines objections, en effet, peuvent nous être opposées.

D'une part, *l'examen radiologique* ne permet pas toujours d'apprécier nettement la régression des images pathologiques; il nous paraît d'ailleurs d'interprétation difficile, la moindre modification d'incidence pouvant amener des aspects trompeurs. N'avons-nous pas, d'ailleurs, souligné déjà (observation VI) le manque de parallélisme entre l'évolution clinique et l'évolution radiologique ?

Voyons cependant ce que nous montrent nos clichés.

Pour la malade XIX, une régression à peu près complète, mais dans des conditions de diagnostic discutables; aussi n'en pouvons-nous faire état. Et, par ailleurs, si les radiographies de la malade XVI, faites un mois après la fin du traitement, montrent une nette régression de l'image lacunaire, nous devons remarquer que l'observation XVIII nous offre des modifications de l'image radiologique bien moins importantes que l'on pouvait l'espérer devant une rémission fonctionnelle aussi nette. Et que penser des images présentées dans l'observation VI (clichés 1 et 2) où une aggravation progressive des signes fonctionnels et généraux s'est accompagnée d'une apparente amélioration radiologique ?

Aussi conclurons-nous, à ce point de vue, qu'il nous est impossible de nous baser de façon indiscutable sur les signes radiologiques pour démontrer une régression lésion-

nelle, même si, comme dans nos observations XVI et XIX (clichés 3, 4, 5, 8 et 9), l'amélioration des aspects radiographiques est si nette qu'elle ne peut être imputable à une simple modification, forcément minime, de l'incidence des rayons.

Plus grave est l'objection que nous n'apportons pas la preuve de la nature certainement néoplasique des lésions, en l'absence de *biopsies*.

Nous remarquerons cependant que, pour les observations réunies dans le second groupe de nos cancers gastriques (cas où le traitement a amené une amélioration clinique nette mais temporaire), l'évolution, constamment faite dans le sens d'une aggravation progressive vers la mort, permet d'affirmer, nous semble-t-il, qu'il s'agissait bien de tumeurs malignes.

Il en est de même pour les observations XVII (qui d'ailleurs comporte un examen histologique indiscutable) et XVIII, classées toutes deux parmi les cas où le traitement a amené une amélioration clinique nette et plus prolongée.

Mais dans ce dernier groupe, deux observations montrent une évolution clinique différente qui nous enlève toute possibilité de conclure, sans discussion, dans une sens comme dans l'autre.

C'est l'observation XVI qui rapporte le cas d'une malade dont, pourtant, l'histoire clinique est bien celle d'un cancer gastrique, dont l'aspect radiologique (clichés 3, 4 et 5) est bien celui d'une tumeur gastrique, mais où l'absence de preuve anatomo-pathologique absolue et l'issue mortelle à la suite d'un ictus apoplectique, nous enlèvent toute possibilité d'essayer d'établir un diagnostic de tumeur maligne.

A plus forte raison sommes-nous impuissants à conclure, devant l'insuffisance de notre diagnostic dans l'observation XIX où les résultats obtenus sont tellement surprenants.

Ici aussi, cependant, c'est bien le diagnostic de cancer qui semble s'imposer à l'exclusion de tout autre, aussi bien

par la clinique et la radiologie que par les constatations opératoires (le Professeur Jeanneney a jugé, à la laparotomie, le diagnostic tellement évident qu'il n'a pas cru bon d'effectuer une biopsie de contrôle). Rien n'évoque ici le diagnostic d'ulcère ou de syphilis gastrique; et le fait que la malade a pris un peu de biiodure de mercure depuis l'intervention ne nous paraît pas un argument suffisant pour conclure, de la disparition des lésions, à leur nature spécifique.

Faut-il admettre, comme il est habituel quand on constate la disparition de lésions d'aspect néoplasique à la suite d'une laparotomie, qu'on a affaire ici à une tumeur inflammatoire ? Il s'agirait alors d'une tumeur inflammatoire primitive; mais on ne trouve pas, dans l'histoire de notre malade, de phase inflammatoire subaiguë avec légère réaction péritonéale signalée d'habitude dans les antécédents de tels malades. Si c'était bien une tumeur inflammatoire, la laparotomie a pu suffire a amener la guérison. Quelle a été la part de la ferriscorbone ? Nous ne pouvons mieux conclure sur ce point que nous ne concluons sur le diagnostic.

En résumé, nous avons réuni 17 observations de cancers gastriques traités par la ferriscorbone sodique et nous avons obtenu :

Amélioration nulle	6
Amélioration nette mais temporaire	7
Amélioration nette et plus prolongée	4

sans avoir pu apporter pour deux des quatre dernières observations la preuve certaine de la nature cancéreuse des lésions.

Dans tous les cas d'amélioration clinique, qu'elle soit limitée à une période de deux à quatre mois comme dans le second groupe d'observations ou qu'elle porte sur un an ou plus, comme dans le troisième groupe, ce sont surtout

les signes fonctionnels et l'état général qui sont le plus favorablement influencés :

— Atténuation et souvent disparition des douleurs;

— Espacement puis cessation des vomissements;

— Amélioration de l'appétit, parfois disparition de l'anorexie élective;

— Reprise du poids;

— Diminution de l'asthénie;

— Sensation de mieux-être.

Quant à la diminution de volume de la tumeur, tant à l'examen radiologique qu'à la laparotomie, bien que dans certains cas elle nous paraisse indubitable, nous ne ferons qu'en mentionner la possibilité.

La grande majorité de nos observations relate des traitements entrepris à titre palliatif.

Et dans les cas où le traitement a été préopératoire (observation XV), le fait qu'une gastro-entérostomie a été réalisée comme premier temps ne nous permet pas de préciser ce qui revient en propre au traitement biochimique.

III. — CANCERS DU COLON ET DU RECTUM

Observation XX (inédite)

Cancer de l'ampoule rectale

M. V..., trente-quatre ans, prisonnier de guerre rapatrié d'Allemagne à la suite de deux épisodes dysentériques qu'il a présentés, seul au milieu de cinquante camarades, en juin 1941, puis un mois plus tard. Début brusque, glaires sanglantes. Par jour, six à huit selles non fécales pour une à deux fécales. Pas d'épreintes, mais du ténesme. Ni hyperthermie, ni anorexie.

Depuis juin 1941, amaigrissement rapide de 12 à 15 kilogrammes; les huit à dix selles quotidiennes persistent, toujours semblables jusqu'à fin décembre 1941 en dépit de tous les traitements. En même temps, pesanteurs postprandiales et flanc droit très douloureux.

Vient consulter le Professeur agrégé Dubarry le 14 janvier 1942, sur les conseils de son médecin traitant (Docteur Conquet, de Villefranche-de-Longchapt), car huit jours auparavant il a subi une grande crise douloureuse avec vomissements et mélœna et, par la suite, deux selles non fécales par jour. Gros ballonnement : quelques gaz très difficiles à évacuer.

A l'examen (Docteur Dubarry) : petites masses indolentes dures, allongées, dans la fosse illiaque gauche, paraissant se déplacer au cours de l'examen. Pas de ganglions. Foie normal.

Au toucher : masse dure, irrégulière de la portion antérieure de l'ampoule.

A la rectoscopie : on distingue mal; mais le haut de l'ampoule est libre et rosé. Sang en assez grande abondance venant probablement de la partie postéro-supérieure de l'ampoule, invisible.

Une biopsie, pratiquée sans qu'on puisse affirmer qu'elle l'a été en bonne place, ne montre aucun élément anormal (Docteur Bonnard).

A l'intervention (Docteur Naud), devant l'impossibilité de l'exérèse d'une énorme masse, on pratique un anus iliaque.

Le malade, un moment amélioré, se remet à souffrir dès fin avril 1942.

On essaye un traitement par la ferriscorbone sans aucun résultat et le 23 juin 1942, le médecin traitant nous écrivait : « Le malade ne paraît pas amélioré par la ferriscorbone et ne veut plus d'injections. Son état s'aggrave vite. »

Observation XXI (inédite)

Cancer de l'ampoule rectale

M. Urbain B..., soixante-neuf ans, vient consulter le 31 mars 1942 le Professeur agrégé Dubarry car, depuis quatre à cinq mois, il présente des hémorragies intestinales quotidiennes. Il y a deux ans, il avait remarqué une ou deux selles de sang pur et rouge isolées entre des selles normales.

Depuis le début des hémorragies actuelles, il présente cinq à dix selles par jour, une ou deux faites de matières sanguinolentes, les autres de sang pur, souvent glaireuses. Pas de ténesme.

Teint anémique, léger amaigrissement, grande asthénie et état vertigineux dans la station debout. Pas de phénomènes douloureux.

Appétit conservé; quelques troubles gastriques vagues.

A l'examen (Docteur Dubarry) : rien à signaler sinon un teint jaune paille.

Au toucher rectal, à droite, à l'entrée de l'ampoule, masse de consistance cartilagineuse reposant sur une base souple.

A la rectoscopie, aspect d'épithélioma. On ne peut pénétrer dans le sigmoïde. Impression de tumeur peut-être extra-intestinale bloquant le sigmoïde. Hémorragie abondante pendant l'examen.

Une biopsie témoigne d'un épithélioma cylindrique (Docteur Bonnard).

On soumet le malade à un traitement par la ferriscorbone. Et, le 22 juin 1942, son médecin traitant (Docteur Dauné, de Loupiac) nous donnait les détails suivants : saigne moins, continue à montrer un excellent appétit. Le poids reste stationnaire.

Observation XXII (inédite)

Cancer de l'angle colique droit

M. A..., soixante-dix ans. Long passé digestif remontant à il y a vingt ans environ : brûlures épigastriques avec pyrosis; nausées survenant par périodes de quelques jours tous les hivers. En juillet 1941, le malade a présenté des douleurs quotidiennes et des vomissements.

Depuis octobre 1941, crises douloureuses violentes, sans nausées ni vomissements avec maximum une heure après le repas surtout à midi. Bon appétit au réveil; anorexie le reste de la journée. Ne tolère que l'alimentation lactée stricte. Nuits extrêmement pénibles à cause des douleurs, survenant par crises, à point de départ épigastrique, puis en ceinture avec sensation d'intense constriction.

Constipation opiniâtre nécessitant des lavements. Amaigrissement marqué, mais l'état général reste assez bon.

A l'examen, le 30 mai 1942 (Docteur Dubarry), contracture de tout l'épigastre avec douleur diffuse; langue propre. Le maximum de la douleur provoquée est dans la région biliaire en position assise. Ni ascite, ni ganglions.

A l'examen radiologique, niveau liquidien dans une anse intestinale, peut-être angle colique droit. Le foie semble petit.

L'estomac est hypertonique et hyperkinétique. La pression est douloureuse dans l'ensemble, mais plus nettement du côté du bulbe qui est gros, régulier, et reste injecté, qu'au niveau de l'estomac lui-même.

Six heures et demies après l'ingestion, toute la baryte est dans le cœcum et le colon ascendant, dont la portion haute paraît marécageuse.

Neuf heures après, transit baryté à peu près stationnaire. La zone irrégulière paraît fixée, sans souplesse, extrêmement douloureuse au palper. Le malade étant très fatigué, on ne fait pas de lavement baryté.

Pensant à une tumeur maligne de l'angle colique droit, le Professeur agrégé Dubarry prescrit un traitement par la ferriscorbone. Le malade reçoit 13 injections dans la deuxième

quinzaine de juin et, le 1er juillet 1942, son médecin traitant (Docteur Pointis, d'Artigue) nous signalait que depuis le début du traitement le malade est transformé. Grosse amélioration fonctionnelle. Alité jusque là, il a pu se lever et reprendre quelques occupations. L'appétit est revenu et il va régulièrement à selle en s'astreignant à prendre de l'huile de paraffine. Petite crise douloureuse dans la soirée qu'il calme aussitôt avec un suppositoire opiacé; et la nuit se passe parfaite, sans aucun trouble jusqu'au lendemain soir.

Observation XXIII (inédite)

Cancer du rectum

Mme St..., soixante-six ans, dans les antécédents de qui on note une crise de distension biliaire ayant cédé spontanément. Mauvais état général depuis lors. Le 5 mars 1942 est adressée au Docteur Lacouture avec un syndrome de subocclusion ayant amené une énorme distension abdominale. En présence de ce syndrome, auquel se surajoute une ascite, le chirurgien craint qu'il s'agisse d'un néoplasme siégeant sur le gros intestin, non encore complètement sténosant.

L'examen radioscopique montre une progression extrêmement lente du lavement baryté, une dilatation de l'ampoule rectale avec un aspect « mité » suspect du colon descendant à la hauteur de la crête iliaque gauche. Pas de dilatation susjacente. Nombreux gaz iléaux médians sans image caractéristique en chenille.

Sur les conseils du Professeur agrégé Dubarry, le médecin traitant (Docteur Dauné, de Loupiac) entreprend au début d'avril 1942 un traitement par la ferriscorbone sodique, et nous signalait le 22 juin 1942 que la malade avait bénéficié d'une nette amélioration de l'état général au début; mais qu'elle faisait alors une nouvelle crise de subocclusion. Le toucher rectal avait permis de constater l'apparition d'une grosse tumeur en « chou-fleur ».

Observation XXIV (inédite)

Cancer du colon droit

M^lle T..., soixante-trois ans. Dyspepsie hyposthénique de longue date chez une asthmatique ancienne présentant des crises asystoliques.

Mais depuis deux ans, à plusieurs reprises, a subi des périodes de huit à dix jours avec malaises vagues, nausées et anorexie, sans aucun autre trouble.

Crise d'asystolie en février 1941 à la suite de laquelle s'est installée une anorexie permanente s'accompagnant de nausées, particulièrement nette depuis mai 1941. Gros amaigrissement et, aussitôt après les repas, crise douloureuse amenant une petite pituite. Jamais de régurgitations alimentaires; constipation opiniâtre.

A l'examen, le 29 juillet 1941 (Professeur agrégé Dubarry), masse palpable dans le flanc droit, très externe, irrégulière, à bord vif, tranchant, mate et paraissant se continuer à la percussion avec la masse hépatique. Sensible à la palpation. Léger clapotis gastrique.

A l'examen radiologique : pas d'image anormale gastrique. Evacuation intestinale très rapide : une selle barytée au bout de quatre heures. Le reste de la bouillie est dans le colon gauche. Colon droit absolument vide.

Après un nouveau repas baryté, on voit que la masse perçue correspond à l'angle hépatique qui, en procubitus, paraît énorme, irrégulier, déchiqueté. Mais en décubitus l'image est tout à fait différente et paraît normale.

Impression de néoplasme (Professeur agrégé Dubarry).

On entreprend une série de ferriscorbone : 20 ampoules sont très bien supportées.

Son médecin traitant (Docteur Grondeau) nous a donné sur l'évolution ultérieure les renseignements suivants :

La série a été commencée dans les premiers jours de septembre 1941. Amélioration très nette dès les premières injections : la malade retrouve le sommeil. L'asthénie et l'anorexie régressent et à la fin de la série la rémission est telle

que la malade peut sortir à nouveau pour son ravitaillement. Euphorie très marquée, qui lui fait désirer une intervention chirurgicale qu'elle refusait jusqu'alors, se sentant incapable de la supporter.

Mais en janvier 1942, reprise des troubles; amaigrissement. Masse ligneuse descendant jusqu'au pubis et occupant tout le côté droit.

Meurt en asystolie le 10 février 1942.

Observation XXV (inédite)

Cancer de la charnière recto-sigmoïdienne

Mme Ch..., soixante et onze ans. Depuis septembre 1941 anorexie; amaigrissement de 20 kilogrammes environ. Pas de vraies douleurs, mais malaises digestifs survenant irrégulièrement, sans caractères nets. Appétit bien conservé les jours où elle ne ressent pas de malaises. Parfois, en outre, crises diarrhéiques.

Au cours de la journée, l'état de malaise succède au petit déjeuner pour céder au repas de midi, si celui-ci est assez consistant. Le soir, mange peu et passe d'assez bonnes nuits sauf au cours des périodes diarrhéiques où elle doit se lever plusieurs fois au cours de la nuit.

Vient consulter le 16 février 1942, car depuis quatre mois elle présente une diarrhée survenant par crises qui alternent avec des périodes de constipation légère. Pas de ballonnement. Pas de gaz, pas de coliques, mais quatre à six selles par vingt-quatre heures, de volume réduit, ne contenant jamais de sang (elle en aurait remarqué les premiers temps). Pas de glaires. Quelques épreintes.

A l'examen (Professeur agrégé Dubarry) : rien à signaler au niveau de l'abdomen. Pas de masse palpable. Bon état général.

Rien au toucher rectal, pratiqué dans de mauvaises conditions, la malade se laissant mal examiner. Elle refuse une rectoscopie.

L'examen radiologique montre un estomac normal.

Le lavement baryté ne peut pénétrer au delà de l'ampoule. Réaction de Kastle-Meyer positive dans les selles.

Sur les conseils du Professeur agrégé DUBARRY, le médecin traitant (Docteur SÉDEILHAN, de Cavignac) entreprend une série de ferriscorbone vers le 10 mars. Bien supportée.

Le 24 juin, il nous donne d'excellentes nouvelles de la malade qui se trouve très bien, va à selle régulièrement (huile de paraffine), a plutôt repris du poids, ne souffre pas et se juge trop bien pour venir consulter.

Sur l'insistance de son médecin, à la suite d'une petite crise subocclusive, elle revient consulter le 10 juillet 1942, refusant d'ailleurs toucher rectal et rectoscopie. L'abdomen est souple, non ballonné. Pas de gros foie. On ne sent pas la tumeur. L'état général est bon.

La malade nous dit qu'après avoir redouté un cancer à l'époque de sa première consultation, elle se trouve tellement mieux qu'elle est pleinement rassurée à ce sujet. Un nouveau lavement baryté permet la pénétration d'un peu de baryte dans l'intestin à travers un défilé de 5 centimètres environ, alors qu'en février 1942 la bouillie n'avait pu remonter au delà de l'ampoule rectale.

Que retenir de ces six observations ?

Tout d'abord que, tout comme en ce qui concerne nos observations de tumeurs gastriques, s'élève contre nous l'objection que nous n'apportons pas la preuve histologique de présence d'une tumeur maligne.

Cependant, il existe en faveur du cancer un argument statistique : en regard de la fréquence des cancers digestifs, les lésions pseudo-néoplasiques sont infiniment rares, qu'il s'agisse de tumeurs inflammatoires, de lésions ulcéreuses, tuberculeuses, syphilitiques ou encore actinomycosiques. Il serait assez étonnant que nous ayons rencontré une grosse proportion de faux cancers pour nos cas que la clinique, la radiologie, l'aspect macroscopique local imposent d'ailleurs comme des tumeurs malignes.

D'autre part, nier, du fait de l'action heureuse de la

ferriscorbone, la nature cancéreuse des lésions constatées, c'est admettre l'efficacité de cette médication dans diverses lésions plus ou moins spécifiques. Il n'est pas plus rationnel d'admettre pour chaque cas l'effet d'une coïncidence heureuse ou de la nature médicatrice.

Ces réserves faites, l'étude de nos observations nous permet, en les classant essentiellement d'après l'action sur l'état général, de les répartir en :

Echec total (obs. XX)	1
Amélioration générale minime (obs. XXIII)	1
Amélioration générale notable (obs. XXI, XXII) ..	2
Amélioration générale très nette (obs. XXIV, XXV).	2

En somme, dans l'ensemble, résultats encourageants.

IV. — CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR NOS OBSERVATIONS

De l'étude critique des 25 observations que nous venons de présenter, nous pouvons faire ressortir les faits suivants :

I. — Au point de vue de *l'amélioration des signes subjectifs,* puisque c'est sous cet angle que nos résultats sont les plus nets et les moins discutables, nous avons obtenu :

— Dans les cancers de l'œsophage :

1 échec;
1 amélioration clinique.

— Dans les cancers de l'estomac :

6 échecs;
11 améliorations cliniques;

soit à peu près 60 % de régression plus ou moins marquée des signes cliniques, pourcentage dans lequel nous devons tenir compte du fait que nos 6 échecs se sont produits chez des malades pour la plupart cachectiques avancés et pour l'un d'eux (observation VI) peu après une série d'hématémèses, ce qui constitue, dans l'un et l'autre cas, des contre-indications formelles au traitement, selon les auteurs lyonnais.

— Dans les cancers du colon et du rectum :

2 échecs;
4 améliorations cliniques;

soit, ici aussi, à peu près 60 % de résultats favorables.

— Dans l'ensemble :

9 échecs;
16 améliorations cliniques;

soit un pourcentage d'environ deux tiers d'améliorations subjectives avec la ferriscorbone sodique.

Doit-on conclure que nous avons commis 16 erreurs de diagnostic sur 25 malades examinés ?

II. — Quant à la *durée de cette rémission clinique,* s'il nous est impossible de la fixer de façon précise dans le cas du seul néoplasme œsophagien amélioré, puisque nous n'avons pu suivre la fin de son évolution, nous pouvons le faire plus aisément en matière de cancers gastriques.

Deux à quatre mois en moyenne chez les malades que nous avons classés dans le deuxième groupe d'observations et

Autour d'un an chez les malades de notre troisième groupe.

Pour nos tumeurs intestinales, la plupart de nos malades sont encore en cours d'évolution, ce qui ne nous permet pas de conclure. Cependant les améliorations ont été le plus souvent très nettes et s'étendent déjà sur quatre ou cinq mois au moins.

Dans l'ensemble, nous avons été moins heureux, semble-t-il, que les auteurs lyonnais qui signalent une survie moyenne de huit à dix mois au delà de la date où l'on pourrait attendre normalement l'issue fatale.

III. — Les *injections de ferriscorbone sodique*, comme nous l'avons déjà mentionné, ont été *très bien supportées* dans l'ensemble.

Nous avons noté cependant :

— Du point de vue général :

1 cas d'asthénie coïncidant avec les injections (observation I) ;

1 cas d'hyperthermie avec asthénie chez un malade qui avait présenté quelques temps auparavant des hémorragies gastriques et qui a succombé à une hématémèse brutale (observation VI) ;

tous deux, cas où le traitement a été un échec complet.

Soit 2 réactions générales sur 25 malades traités.

— Au point de vue local :

1 sclérose veineuse progressive (observation XVII) qui n'a pas cependant empêché une deuxième puis une troisième série d'injections.

Signalons, à ce sujet, que les auteurs lyonnais qui ont traité un nombre de malades bien plus important que nous n'avons encore pu le faire, n'ont jamais signalé d'accident de cet ordre.

IV. — Le traitement n'a amené èn aucun cas une *modification des signes hématologiques* et en particulier de *l'anémie*. De nombreuses numérations globulaires nous en ont donné la preuve. Et si le médecin traitant de notre malade XVII nous parle d'un « effet sur l'anémie », nous pensons qu'il s'agit, dans son esprit, d'une amélioration subjective générale plutôt que d'une action hématopoïétique directe.

V. — Un certain nombre de nos malades sont morts au cours d'une syncope ou d'une crise asystolique (observations V, XIII, XIV, XV, XXIV). Nous n'avons fait aucune recherche à ce sujet et ne voulons préjuger du mécanisme physio-pathologique de ces accidents. Mais n'est-ce pas là, pour un cancéreux, l'issue la plus heureuse ?

VI. — Nous ne nous sommes pas attaché à apprécier l'état fonctionnel rénal et hépatique avant, pendant et après le traitement. Cependant, chez tous nos malades, ces deux organes d'élimination ont semblé supporter parfaitement la ferriscorbone, qui s'avère donc atoxique aux doses habituelles d'utilisation.

CONCLUSIONS

I. — La ferriscorbone sodique, dont la mise au point est due à MM. les Professeurs F. Arloing, A. Morel et A. Josserand (de Lyon), a donné à ses auteurs, après plus de treize années de recherches et d'expérimentation, des résultats nettement encourageants dans le traitement des cancers.

II. — Le principe de son emploi repose sur les bases suivantes :

La ferriscorbone sodique est un complexe organo-métallique qui unit le pouvoir déshydrogénant d'un dérivé de l'acide ascorbique à la fonction oxydante de l'oxyde ferrique.

Pour MM. F. Arloing, A. Morel et A. Josserand :

— La cellule cancéreuse se développe et se multiplie aux dépens de substances protidiques, analogues aux tréphones de Carrel, nées de la désintégration diastasique des tissus péritumoraux;

— Cette protéolyse fermentaire, qui entrerait dans les processus d'anaérobiose, serait due à la déviation de l'activité normale des ferments protéolytiques endocellulaires, les cathepsines, à la faveur du potentiel hyper-réducteur qui existe au niveau du foyer cancéreux;

— L'introduction d'éléments chimiquement inverses (ferriscorbone = élément organique absorbeur d'hydrogène + oxyde de fer trivalent, oxydant) serait capable d'inhiber ce potentiel hyper-réducteur, donc de réduire la protéolyse et, partant, de diminuer l'infiltration néoplasique et péri-

néoplasique et les possibilités de nutrition des cellules tumorales.

III. — Bien entendu, il ne s'agit pas, en l'état actuel des recherches des auteurs lyonnais, d'un traitement supplantant la chirurgie d'exérèse ou la physiothérapie quand ces thérapeutiques sont indiquées. Il faut voir dans la ferriscorbone sodique un traitement adjuvant aux traitements réels, capables, le cas échéant, de guérir, et un traitement palliatif qui s'impose dans les cas trop avancés pour être justiciables de ces moyens thérapeutiques.

— C'est notamment dans les cancers digestifs, et plus particulièrement gastriques, que les auteurs lyonnais ont poussé leur expérimentation clinique et obtenu les résultats les plus nets.

IV. — Nous publions les 25 premiers cas bordelais de tumeurs malignes digestives traitées par cette méthode, le plus souvent à titre palliatif.

Ils concernent :

2 cancers de l'œsophage;
17 — de l'estomac;
6 — du colon et du rectum.

— Les injections ont toujours été parfaitement supportées, à part des incidents négligeables, n'ayant dans aucun cas nécessité d'interruption du traitement; il s'agissait cependant, toujours, de malades très fatigués, certains grands anémiques, d'autres cachectiques.

— Nous n'avons relevé aucun effet sur l'anémie elle-même.

— L'amélioration nous a toujours paru plus manifeste et plus constante sur l'élément subjectif que sur l'élément lésionnel.

Et c'est en fonction de cet élément subjectif que nous avons classé nos résultats.

2 cancers de l'œsophage :

Echec complet	1
Amélioration	1

17 cancers de l'estomac :

Echec complet	6
Amélioration clinique nette mais temporaire	7
Amélioration clinique nette mais plus durable	4

6 cancers du colon et du rectum :

Echec complet	1
Amélioration minime	1
Amélioration notable	4

V. — De l'étude de ces 25 observations, on peut conclure que le traitement par la ferriscorbone sodique détermine :

— Dans les deux tiers des cas environ de cancers digestifs avancés inopérables, une amélioration fonctionnelle avec atténuation ou disparition des douleurs et sans doute un retard de l'issue fatale. Celle-ci surviendra assez souvent au cours d'une syncope, avant la réapparition des phénomènes douloureux, alors que le malade est encore euphorique.

— Dans des cas plus rares et plus difficiles à apprécier, une amélioration lésionnelle qui consisterait en une désinfiltration tumorale et péritumorale et, peut-être, en une action directe sur l'élément cancéreux propre.

VI. — En sorte que le traitement par la ferriscorbone sodique est à recommander :

— A titre préopératoire quand l'examen ou la laparotomie mettent en évidence une tumeur inextirpable d'emblée;

— A titre palliatif pour les tumeurs au-dessus des ressources de la chirurgie, et plus particulièrement dans les formes douloureuses et chez les sujets âgés ou présentant des contre-indications générales à une intervention grave.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,

P. MAURIAC

Vu, bon à imprimer :

Le Président.

R. DUPÉRIÉ.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 20 Juillet 1942.

L'Inspecteur général de l'Enseignement supérieur,
Recteur de l'Académie,

A. LIRONDELLE

BIBLIOGRAPHIE (1)

Arloing (F.), Morel (A.) et Josserand (A.). — Nouvelles recherches sur les propriétés antitumorales d'extraits de surrénales vis-à-vis de l'épithélioma expérimental de la souris blanche. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 14 janvier 1933.

— Absence de propriétés antitumorales vis-à-vis de l'épithélioma expérimental de la souris blanche, par injection d'adrénaline ou de quelques-uns de ses dérivés quinoniques d'oxydation. *C. R. Soc. de Biol. de Lyon*, 16 octobre 1933.

— Effet vis-à-vis des cancers expérimentaux d'un produit d'action du chlorure ferrique sur les sels de l'acide l-ascorbique. *C. R. Soc. de Biol. de Lyon*, 21 janvier 1935.

— Essai d'injections intraveineuses de produits de la réaction ferrico-ascorbique sur des cancéreux. *C. R. de la Soc. de Biol. de Lyon*, 18 mars 1935.

— Action sur les cancers expérimentaux et humains d'injections intraveineuses de combinaisons de fer et d'acide ascorbique. Nouvelles recherches. *C. R. Soc. de Biol. de Lyon*, 8 juillet 1935.

— Action favorisante, sur une tumeur expérimentale, d'injection intraveineuse d'acide l-ascorbique non associé au fer ou associé au cuivre. *C. R. Soc. de Biol. de Lyon*, 8 juillet 1935.

(1) Les difficultés actuelles ne nous ont pas permis de retrouver tous les travaux que mentionnent les auteurs lyonnais. Aussi, si notre bibliographie est complète, le titre des articles que nous citons nous manque bien souvent,

Arloing (F.), Morel (A.) et Josserand (A.). — Action sur les tumeurs en injections intraveineuses de produits chimiques solubles dans lesquels le fer est associé à la vitamine C (acide ascorbique). *C. R. Académie des Sciences,* 29 juillet 1933.

— Action sur les tumeurs, en injections intraveineuses, de nouveaux sels solubles ferrico-ascorbiques. *C. R. Académie des Sciences,* 21 octobre 1935.

— Action *in vitro* des complexes fer + vitamine C + diverses bases sur la coagulation sanguine. *C. R. Soc. de Biol. de Lyon,* 16 décembre 1935.

— Nouvelles recherches sur les complexes organo-métalliques solubles de l'acide déhydrascorbique. Augmentation de leurs effets par variation des métaux. *C. R. Académie des Sciences,* 17 février 1936.

— Action *in vitro* sur la coagulation du sang des sels complexes dérivés de la vitamine C et du cuivre, du titane ou du zinc associés à d'autres métaux. *C. R. Soc. de Biol. de Lyon,* 16 mars 1936.

— *C. R. de l'Académie des Sciences,* 1937, t. 204, p. 824.

— *C. R. de la Société de Biologie de Lyon,* 1935, t. 120, p. 205.

— *C. R. de la Société de Biologie de Lyon,* 1935, t. 120, p. 201.

Arloing (F.), Morel (A.), Josserand (A.), Chambon et Cellière (M^lle^ S.). — Variations de la polypeptidémie chez des cancéreux traités par des injections intraveineuses de sels complexes dérivés de la vitamine C (ferriscorbones). *C. R. Soc. de Biol. de Lyon,* 20 janvier 1936.

Arloing (F.), Morel (A.), Josserand (A.) et Charachon (J.). — Etude de l'action des extraits de surrénales normales ou préparées sur l'épithélioma expérimental de la souris. *Congrès international de Microbiologie,* Paris, 20-25 juillet 1930.

— Propriétés antitumorales d'extraits de surrénales vis-à-vis de l'épithélioma expérimental de la souris blanche. *C. R. Soc. de Biol.,* 16 janvier 1932, t. CIX, p. 101.

— L'organothérapie antinéoplasique. Essai de mise au point actuelle de la question. *In* Volume Jubilaire en l'honneur du Professeur Porcher, 1^er^ octobre 1931.

Arloing (F.), Morel (A.), Josserand (A.) et Chevallier. — Action désinfiltrante des injections de ferriscorbone sur six cas de cancer gastrique sous contrôle gastroscopique. *Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon,* 4 février 1936.

Arloing (F.), Morel (A.), Josserand (A.), Collet (P.) et Badinand. — *C. R. Soc. de Biol.,* 1936, t. 122, p. 575.

Arloing (F.), Morel (A.), Josserand (A.) et Polosson (E.). — *Journal de Médecine de Lyon,* 5 janvier 1938.

Arloing (F.), Josserand (A.) et Charachon (J.). — Recherches sur l'action du corps tyhyroïde du lapin normal ou préparé sur l'évolution de l'épithélioma expérimental de la souris blanche. *C. R. Soc. de Biol.,* 18 février 1929.

— Modifications évolutives de l'épithélioma expérimental de la souris blanche par greffe de surrénales provenant de lapins préparés avec ce même épithélioma. *C. R. Soc. de Biol.,* 18 mars 1929.

— Modifications évolutives de l'épithélioma expérimental de la souris blanche par injection d'extraits glycérinés de surrénales provenant de lapins préparés avec ce même épithélioma. *C. R. Soc. de Biol.,* 8 juillet 1929.

— Cortico-surrénale et cancer expérimental. *C. R. de l'Académie de Médecine,* 21 janvier 1930.

— Association de sels de fer aux extraits de capsules surrénales de lapins préparés dans le traitement du cancer expérimental de la souris. *C. R. Soc. de Biol. de Lyon,* 17 mars 1930.

— Recherches sur le traitement du cancer expérimental de la souris blanche par la cortico-surrénale des animaux préparés contre ce cancer. Essais cliniques. *C. R. Soc. de Pathologie comparée,* 3 avril 1930.

Badinand. — *C. R. Académie des Sciences,* 1937, t. 202, p. 1714.

Bamann et Salzer. — *Ergebn. der Enzymolog.,* 1938, t. 7, p. 28.

Bérard (L.), Arloing (F.), Morel (A.) et Josserand (A). — *Bulletin de l'Académie des Sciences,* 1939, t. 121, n° 12, p. 451.

— *Journal de Médecine de Lyon,* 5 avril 1936.

Bernheim. — *J. Biolog. Chem.,* 1934, t. 134, p. 457.

Bersin et Logemann. — *Ztschr. Physiolog. Chem.,* 1933, t. 220, p. 171.

Carrel (Alexis). — Les « tréphones » et leûrs fonctions. Conférences aux Journées médicales de Bruxelles. *Le Scalpel,* 12 juillet 1924.

— *C. R. Soc. de Biol.,* 1926, t. 94, p. 1060, et t. 95, p. 359.

— Mémoires, en collaboration avec Baker, *in Journ. Exper. Médic.*

Cellière (M^lle^ Suzanne). — *Thèse Doct. Pharmacie Univers. de Lyon,* 1936.

Cristol (P.) et Puech (A.). — *Languedoc Médical,* 1930.

Damade (R.). — Anatomie pathologique du cancer de l'estomac. *Bulletin Médical de Bordeaux,* n° 2-3, février-mars 1939.

Dakin. — Oxidations and reductions in the animal body. Longmans-Greeen édit., Londres, 1922.

Donaggio (de Bologne). — *C. R. du Congrès des Médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française,* Nancy, 30 juin 1937, p. 324.

Dubarry (J.). — Les traitements médicaux d'appoint du cancer de l'estomac. *Bulletin Médical de Bordeaux,* février-mars 1939.

— Le traitement des cancers avancés de l'estomac par la ferriscorbone. Résultats après deux ans et demi d'essais personnels. *Journal de Médecine de Bordeaux,* 30 novembre 1941.

Dufour (R.). — *C. R. Soc. de Chirurgie de Bordeaux,* 12 février 1942.

Duval (P.), Roux (J.-Ch.) et Goiffon (B.). — *Presse Médicale,* 8 janvier 1936.

Euler (von) et Karrer. — *Helvet. Chim. Acta,* 1934, t. 17, p. 157.

Harrer et King. — Ascorbic acid deficiency and enzyme activity. *Journ. Biol. Chem.,* 1941, t. 138, p. 111.

Haworth. — VI^e^ Congrès de la Chimie, Bruxelles, octobre 1937, p. 225.

Haworth et Hirst. — *Ergebnisse der Vitamin und Hormonforch,* 1939, t. 2, p. 182.

Hellermann. — Reversible inactivations of hydrolytic enzymes. *Physiol. Reviews,* 1937, t. 17, p. 454.

Herbert, Hirst, Perceval, Reynolds et Smith. — *Journ. Chemic. Soc.*, février 1939, p. 1270.

Hugounenq et Morel. — Rapport sur le coma diabétique au Congrès de Médecine de Lyon, 1911.

Hugounenq, Morel et Froment. — *Soc. Médic. Hôp. de Paris*, 1913, t. 25, p. 95.

Josserand (A.). — Considérations sur les œdèmes néoplasiques. *Soc. Médic. Hôp. de Lyon*, 6 mai 1941.

Lafon (M.). — Rapport au II[e] Congrès scientifique international d'alimentation. *Soc. scientif. d'Hygiène alimentaire*, Paris, 1937.

Lemay. — Cancer et tréphones de Carrel. Le François édit., Paris.

— Cancer et diastases. *Rev. Gén. des Sciences*, 31 mars 1926.

— Importance des phénomènes d'autolyse dans les processus cancéreux. *Les Néoplasmes*, septembre 1933.

Lépine (J.), Arloing (F.), Morel (A.) et Josserand (A.). — *Bull. Acad. Méd.*, 1936, t. 116, p. 264.

— Action sur un cas de sclérose en plaques d'injections intraveineuse de ferriscorbone magnésienne. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 10 mars 1936.

Lépine (J.), Morel (A.), Arloing (F.), Josserand (A.) et Perrot. — *Bull. Acad. Méd.*, 1939, t. 121, p. 369.

Mac Cawley et Curchot. — A mechanism of action for vitamin K. *Univers. of California Public. in Pharmacol.*, 1940, t. 134, p. 457.

Morel (A.). — Les amino-acides. *In* Traité de Chimie organique, t. XIII, p. 100. Masson et C[ie] édit., Paris, 1941.

Morel (A.), Arloing (F.) et Josserand (A.). — Considérations nouvelles sur l'emploi des ferriscorbones (sels complexes ferroso-ferriques de l'acide déhydro-ascorbique à noyau lactonique ouvert par hydrolyse, dérivé de la vitamine C), au cours de l'évolution des cancers. *Journ. de Méd. de Lyon*, 5 janvier 1941.

— Emploi et résultats cliniques des ferriscorbones sodiques et magnésiennes en dehors du Cancer (Sclérose en plaques, Maladie de Parkinson, Acétonurie diabétique, Rétentions tissulaires, Rhumatismes diasthésiques). *Journ. de Méd. de Lyon*, 5 décembre 1941.

Morel (A.), Arloing (F.), Josserand (A.) et Badinand (A.). — Importance des hydrolyses diastasiques endocellulaires au cours de l'évolution des processus néoplasiques et en dehors du cancer (application à l'interprétation du mécanisme d'action des ferriscorbones). *Journ. de Méd. de Lyon,* 5 décembre 1941.

Morel (A.), Arloing (F.), Josserand (A.) et Perrot. — *C. R. Soc. Biol., sect. Lyon,* juin 1941.

Morel (A.) et Velluz (L.). — Contribution à l'étude de la synthèse biochimique des glycérides. Sur la réversibilité de l'activité fermentaire du cytoplasme de la graine de ricin. *Bull. Soc. Chim. Biol.,* 1928, t. 10, p. 478.

Nguyen van Thoal. — *Bull. Soc. Chim. Biol.,* 1941, t. 23, pp. 1187 et 1281.

Papin (F.). — La position médico-chirurgicale actuelle du cancer de l'estomac en pratique. *Presse Médicale,* n° 44-45, 21-24 mai 1941.

— Confrontation radiologique et clinique pour un diagnostic précoce de cancer de l'estomac. *Bull. Méd. de Bordeaux* n° 2-3, février-mars 1939.

Santy, Ballivet (M.) et Bérard (M.). — Préparation opératoire et traitement palliatif des cancers digestifs par la ferriscorbone sodique. *Journ. de Méd. de Lyon,* 5 décembre 1941.

Waldshmidtt-Leitz. — *Ztschr. Physiolog. Chem.,* 1929, t. 125 p. 150; 1927, t. 167, p. 297; 1930, t. 188, p. 17.

Warburg (O.). — Ueber den heutigen Stand des Carcinomproblems. *Naturwissenschaften,* 1927, t. 25, I.

— Ueber die Klassifizierung tierischer Gewebe nach ihrem stoffwechsel. *Biochem. Ztschr.,* 1937, t. 184, p. 484.

— Métabolisme cellulaire et métabolisme des tumeurs (traduction française par Aubel et Genevois). Alcan édit., Paris.

Willstaetter et Bamann. — *Ztschr. Physiol. Chem.,* 1929, t. 180, p. 127.

Bordeaux. — Imp. E. Drouillard, place de la Victoire, 3.